



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA NETRİN-1 VE SEMAFORİN 3A, 4D, 7A
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hümeysra Hilal ÖZTÜRK

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL**

**ANKARA
2024**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA NETRİN-1 VE SEMAFORİN 3A, 4D, 7A
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hümeysra Hilal ÖZTÜRK

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL**

**ANKARA
2024**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Netrin-1 ve Semaforin 3A, 4D, 7A Düzeylerinin Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 11.05.2023 tarihinde, İ05-291-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hümeıra Hilal ÖZTÜRK

Tarih: 11.03.2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

15%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	5%
2	dspace.trakya.edu.tr Internet Source	2%
3	Submitted to Ankara University Student Paper	1%
4	dspace.ankara.edu.tr Internet Source	1%
5	acikerisim.uludag.edu.tr Internet Source	1%
6	www.researchgate.net Internet Source	<1%
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Student Paper	<1%
8	www.motto.tc Internet Source	<1%
9	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet Source	<1%

ÖNSÖZ

Tez sürecime ve uzmanlık eğitimime çok değerli katkıları olan, kıymetli tecrübelerini benimle her zaman paylaşıp yol gösteren, kendisinin ilk tez öğrencilerinden olma şansını elde ettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL'e,

Hem mesleki hem etik değerler konusunda tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman bana yardımcı ve yol gösterici olan değerli hocalarım Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ ve Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN'a, kısa sürede eğitim hayatıma çok kıymetli katkıları olan Prof. Dr. Özlem ÖZCAN'a, beraber çalışma fırsatı bulduğum mesleki hayatıma katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ'a, asistanlık sürecinde bir abla içtenliğiyle bizlere her zaman destek olan Uzm. Dr. Duygu TEMELTÜRK ve Uzm. Dr. Duygu UYGUN'a,

Tezimin biyokimyasal analiz kısmında kıymetli katkılarıyla yol gösteren Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR ve Dr. Selen SEZER'e ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, Erişkin Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji rotasyonlarımda çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimi destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje Kodu: TTU-2023-3049),

Kliniğe başladığımız günden bugüne her zaman yanımda olan ve asistanlık hayatımın bana kazandırdıkları canlarım Dr. Elifnur YILDIRIM ve Dr. Banu KAYMAK'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, tez sürecimde büyük bir keyifle çalıştığım ve güleryüzüyle hatırlayacağım Psk. Elçin ÇAĞLAR'a ve diğer psikolog arkadaşlarımıza, tezimin veri toplama sürecinde moralimi yüksek tutmama hep yardım eden hemşiremiz Semiha UYAROĞLU'na ve tüm personelimize, hasta toplama sürecimde en büyük desteği veren ve aradığımda telefonu her zaman sevgi ve anlayışla açan canım Seher halama,

Bütün eğitim hayatım boyunca her zaman sonsuz desteklerini hissettiğim, en zor günümde bile sevgi ve sabırla beni yalnız bırakmayan, bugün olduğum insanı inşaa etmemi sağlayan canım annem Ayşe ÖZTÜRK ve canım babam Ali Özgün ÖZTÜRK'e, branş seçimimde en büyük katkısı olan ve bu alanda iyi bir hekim olabileceğime beni inandıran, azmine ve enerjisine hayran olduğum canım ablam aynı zamanda meslektaşım Dr. Fatma Nur ÖZTÜRK'e ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, bana abla olmayı en güzel şekilde yaşatan, evimizin neşesi canım kardeşim Hasan Eren ÖZTÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hümeysra Hilal ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	5
4.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri	5
4.1.2. Tarihçe	8
4.1.3. Epidemiyoloji	9
4.1.4. Etiyoloji	10
4.1.4.1. Genetik Etkenler	10
4.1.4.2. Nöranatomik ve Nörofizyolojik Etkenler	11
4.1.4.3. Nörokimyasal Etkenler	13
4.1.4.4. Çevresel ve Psikososyal Etkenler	15
4.1.5. Klinik Görünüm ve Seyir	16
4.1.6. Komorbidite	17
4.1.7. Tedavi	17
4.2. Nöroinflamasyon	20
4.2.1. DEHB ve Nöroinflamasyon İlişkisi	21
4.3. Yürütücü İşlevler	21
4.3.1. DEHB ve Yürütücü İşlevler	22
4.4. Netrin -1	23
4.5. Semaforinler	25
4.5.1. Semaforinlerin Sinir Sistemindeki Rolü	26
4.5.2. Semaforin 3A	26
4.5.3. Semaforin 4D	27
4.5.4. Semaforin 7A	28

4.6. Semaforin 3A-4D-7A ve Netrin-1'in İlişkili Olduğu Hastalıklar	29
4.6.1. Multiple Skleroz (MS)	29
4.6.2. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)	30
4.6.3. Alzheimer (AD) ve Huntington Hastalığı (HD)	30
4.6.4. Diğer İlişkili Hastalıklar	30
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
5.1. Örneklem	32
5.2. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlama Kriterleri	32
5.3. Örneklem Büyüklüğü	34
5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci	34
5.5. Veri Toplama Yöntemleri	35
5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu	35
5.5.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5-Türkçe (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS Lifetime Version (K-SADS-PL))	35
5.5.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu (CEDÖ-YU)	36
5.5.4. Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu (CÖDÖ-YU)	36
5.5.5. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behaviour Checklist: CBCL/6-18)	36
5.5.6. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu (CBCL-TRF, ÖBF/6-18)	37
5.5.7. Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebeveyn formu (YİYDDE) (Behavioral Rating Inventory of Executive Functions: BRIEF)	37
5.5.8. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) (Social Responsiveness Scale-SRS)	37
5.5.9. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖY)	38
5.5.10. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV)(WISC-4)	38
5.5.11. Biyokimyasal Ölçümler	39
5.5.11.1. Serum NLR Oranının Ölçülmesi	39
5.6. İstatiksel Analiz	40
6. BULGULAR	41
6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	42
6.2. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	44
6.3. Grupların serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A Düzeylerinin Değerlendirilmesi	50
6.4. Serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A Düzeylerinin Ölçek Puanlarıyla Karşılaştırılması	51

7. TARTIŞMA	58
7.1. Sosyodemografik Verilerin İncelenmesi	58
7.2. Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi	59
7.3. Serum Netrin-1 Düzeylerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	60
7.4. Serum Semaforin 3A-4D-7A Düzeylerine İlişkin Verilerin İncelenmesi	63
7.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri	65
7.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları	65
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
9. KAYNAKÇA	67
10.EKLER	81
Ek-1: Onam Formu	81
Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu	82
Ek-3: Yenilenmiş Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (3-17 Yaş)	83
Ek-4: Yenilenmiş Conners Sınıf Öğretmeni Derecelendirme Ölçeği (3-17 Yaş)	85
Ek-5: Sosyal Cevaplılık Ölçeği	87
Ek-6: Etik Kurul Karar Yazısı	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: Anterior Singulat Korteks
AD	: Alzheimer hastalığı
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DMN	: Default Mod Network
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
ENIGMA	: Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GWAS	: Genome wide association study
HD	: Huntington Hastalığı
ILF	: Inferior longitudinal fasciculus
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NAcc	: Nükleus akkumbens
NTF3	: Nörotrofin-3
NTN	: Netrin-1
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PNN	: Perinöronal ağ
SCÖ	: Sosyal Cevaplılık Ölçeği
SEMA3A	: Semaforin 3A
SEMA4D	: Semaforin4D
SEMA7A	: Semaforin7A
TPN	: Task-Positive Network
UNC	: Unsinat fasciculus
VLPFK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
VTa	: Ventral Tegmental alandan
YİYDDE	: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	PFC ile DEHB’den etkilendiği düşünülen diğer alanlar arasındaki etkileşim	13
Şekil 4.2.	Netrin-1’in nöral plastisiteye aracılık ettiği mekanizma	25
Şekil 4.3.	Semaforin ve Netrin grubu akson kılavuz moleküllerinin reseptörleri.....	26
Şekil 6.1.	Araştırmamıza dâhil edilen katılımcılar	41
Şekil 6.2.	Gruplar arası ortalama serum Netrin-1 düzeyi	51



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1.	Nörotransmisyon sistemlerinin DEHB ile ilişkisi.....	14
Tablo 4.2.	DEHB’de kullanılan tedavi seçeneklerinin etkililik ve tolere edilebilirlik düzeyleri	20
Tablo 4.3.	Merkezi sinir sisteminde çalışılmış semaforinlerin yapısal görevleri.....	29
Tablo 6.1.	DEHB ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımları	42
Tablo 6.2.	DEHB ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımları	42
Tablo 6.3.	Grupların Anne ve Baba Yaşına Göre Dağılımları	42
Tablo 6.4.	Aile yapısı ve aile gelir durumunun gruplar arası dağılımları	43
Tablo 6.5.	Anne ve babanın eğitim durumlarının gruplar arası dağılımı	43
Tablo 6.6.	Anne ve babanın psikiyatrik durumunun gruplar arası dağılımı.....	44
Tablo 6.7.	Conners Ebeveyn ölçeği skorları ve gruplar arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 6.8.	CBCL skorları ve gruplar arası karşılaştırılması.....	47
Tablo 6.9.	YİYDDE Ebeveyn Ölçeği skorları ve gruplar arası karşılaştırılması	48
Tablo 6.10.	Sosyal Cevaplılık Ölçeği puanı ve gruplar arası karşılaştırılması	49
Tablo 6.11.	ÇADÖY puanları ve gruplar arası karşılaştırılması	49
Tablo 6.12.	DEHB grubundaki çocukların WÇZÖ-4 sonuçları.....	50
Tablo 6.13.	Serum Netrin-1, Semaforin 3A-4D-7A ve NLR oranları	51
Tablo 6.14.	DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A düzeylerinin Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği ile korelasyonu.....	55
Tablo 6.15.	DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A düzeylerinin YİYDDE Ölçeği ile korelasyonu	56
Tablo 6.16.	DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A düzeylerinin Sosyal Cevaplılık Ölçeği ile korelasyonu	57

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, karmaşık bir etiyolojiye ve güçlü bir genetik temele sahip, çocukluk çağında sık görülen, davranışsal ve çok yönlü psikiyatrik bozukluklarından biridir. Yapılan çalışmalarda, DEHB'nin karmaşık bir etiyolojiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Semaforin 3A, 4D, 7A ve Netrin-1 moleküllerinin nöral plastisite, sinaps oluşumu, akson dallanması ve budanması, spesifik aksonlarda hedef tanıma ve dentritik morfogenez gibi pek çok nöral süreçte önemli rolleri vardır. Biz de çalışmamızda, DEHB etyopatogenezine katkıda bulunmak ve Semaforin 3A, 4D, 7A ve Netrin-1 moleküllerinin DEHB için biyobelirteç olup olamayacağını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, 6-12 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan, okuma yazma bilen, bilinen ek kronik sistemik hastalığa yönelik ilaç kullanımı olmayan 43 hasta ve yine aynı yaş grubu ek hastalığı ve psikopatolojisi olmayan 40 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Her iki gruba da araştırmacı tarafından K-SADS uygulanmıştır. Her iki gruptaki çocukların ebeveynlerine de 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği, Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği, Sosyal Cevaplılık Ölçeği ve Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri verilmiştir. DEHB grubuna ise ek olarak 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi formu ve Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği öğretmenler tarafından doldurtulmuştur. Çalışmaya dâhil edilen tüm çocuklara 'Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği' verilmiş ve DEHB tanılı gruba ek olarak WISC-4 testi uygulanmıştır. Her iki gruptaki katılımcılardan periferik venöz kan örneği alınarak ELISA yöntemi ile serum Semaforin 3A, 4D, 7A ve Netrin-1 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Serum Netrin-1 düzeyi gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmuştur. Semaforin 3A, 4D ve 7A düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunda serum Netrin-1 düzeyi ile Conners Ebeveyn, BRIEF ve SRS skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız bilindiği kadarıyla DEHB'li çocuklarda serum Semaforin 3A, 4D, 7A ve Netrin-1 düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız Netrin-1'in DEHB etyolojisinde rol alabilecek bir aracı olabileceğini düşündürse de daha geniş yaş aralığında ve daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Sema3A, Sema4D, Sema7A, Netrin-1, Akson Kılavuz Molekülleri

2. ABSTRACT

Objective: Attention-deficit/hyperactivity disorder is one of the most common behavioral and multifaceted psychiatric disorders of childhood with a complex etiology and a strong genetic basis. Studies have suggested that ADHD has a complex etiology. Semaphorin 3A, 4D, 7A and Netrin-1 molecules have important roles in many neural processes such as neural plasticity, synapse formation, axon branching and pruning, target recognition in specific axons and dendritic morphogenesis. In our study, we aimed to contribute to the etiopathogenesis of ADHD and to investigate whether Semaphorin 3A, 4D, 7A and Netrin-1 molecules could be biomarkers for ADHD.

Materials and Methods: In this study, 43 patients aged 6-12 years with ADHD diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria, who were literate and had no known chronic systemic disease medication use, and 40 healthy controls of the same age group with no comorbidities and psychopathology were included. The K-SADS was administered to both groups by the researcher. The parents of the children in both groups were also given the Behavior Rating Scale for Children and Adolescents Ages 6-18, Conners Parent Rating Scale, Social Responsiveness Scale and Behavior Rating Inventory for Executive Functioning. In addition, the Teacher Information Form for Children and Adolescents Ages 6-18 and Conners Teacher Rating Scale were filled out by the teachers in the ADHD group. All children included in the study were given the 'Revised Child Anxiety and Depression Scale' and the WISC-4 test was additionally administered to the ADHD group. Peripheral venous blood samples were collected from participants in both groups and serum Semaphorin 3A, 4D, 7A and Netrin-1 levels were measured by ELISA method.

Results: A significant difference was found in serum Netrin-1 levels between the groups. Semaphorin 3A, 4D and 7A levels were not significantly different between the groups. There was a significant positive correlation between serum Netrin-1 level and Conners Parent, BRIEF and SRS scores in the patient group.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study evaluating serum Semaphorin 3A, 4D, 7A and Netrin-1 levels in children with ADHD. Although our results suggest that Netrin-1 may be used as a biomarker for ADHD, studies with a wider age range and larger sample size are needed.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Sema3A, Sema4D, Sema7A, Netrin-1, Axon Guidance Molecules

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, hareketlilik ve dürtüsellik semptomları ile karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur. Çoğunlukla okul çağında tanı alan bu çocuklarda, günlük yaşam, sosyal ortamlar ve akademik başarı gibi çeşitli alanlarda işlevsel bozulmalar görülmektedir. Bu durum, çocuklarda ruhsal gelişim açısından önemli aksamalara sebep olarak ilerleyen yaşlarda çeşitli psikiyatrik hastalıklar için risk oluşturabilmektedir. DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB yaygınlığı 12 yaş altındaki çocuklarda %11,3 ve 12-18 yaş arası ergenlerde ise %12,7 olarak belirtilmiştir [1]. DEHB etyopatogenezi net olmamakla birlikte beyin gelişimini etkileyebilecek pek çok alan suçlanmıştır.

Akson kılavuz molekülleri, aksonların uygun bağlantıları kurabilmesi için doğru şekilde yönlendirilmesine aracılık eden moleküllerdir [2]. Netrin ve Semaforin grubu moleküller de akson kılavuz molekülleri arasında yer almaktadır.

Netrin-1, hücre göçünü ve aksonal büyümeyi koordine ettiği gösterilen kemoatraktan ve kemorepellant bir proteindir [3]. Özellikle ventral tegmental alandan dopaminerjik projeksiyonları yönlendirmede çoğunlukla, Netrin-1 reseptörü olarak görev alan DCC ve Netrin-1'in karşılıklı ilişkisi görev almaktadır [4]. Aynı zamanda kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü korumada da rolü olduğu da gösterilmiştir [5].

Semaforinler ise sinir sistemini şekillendiren birçok gelişimsel sürece dâhil oldukları bilinen akson kılavuz moleküllerinden biridir. Sinaps oluşumu, akson terminal dallanması, akson budanması ve spesifik aksonlarda hedef tanıma gibi merkezi sinir sisteminde önemli olan pek çok fizyolojik işlevi bulunmaktadır [6].

Literatürde psikiyatrik alanda serum Netrin-1 ve Semaforin düzeylerini araştıran bildiğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak nörodejeneratif hastalıklar grubunda yapılan bazı klinik ve prelinik araştırmalar mevcuttur.

Du ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Semaforin 3A birikiminin, Afroamerikalılarda Alzheimer hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur [7]. Yapılan prelinik çalışmalarda hem Huntington hem de Alzheimer hastalarında hastalık ilerlemesi sırasında Sema 4D'nin ağırlıklı olarak nöronlarda upregüle edildiği belirtilmektedir [8].

Bununla ilişkili olarak da insanlaştırılmış bir anti-Sema 4D monoklonal antikoru olan pepinemab'ın Huntington hastalığında tamamlanan Faz II çalışması ve Alzheimer hastalığında Faz I/II çalışmaları devam etmektedir [9]. Aynı zamanda Alzheimer hastalarında serum Netrin-1 düzeyini araştıran başka bir çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum Netrin-1 düzeyleri göstermiştir [10].

Yapılan genetik çalışmalarda ise Parkinson, ALS ve Alzheimer dâhil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra DEHB, Otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni gibi gelişimsel nöropsikiyatrik bozukluklar için Netrin-1 ve Netrin reseptörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler de bildirilmiştir [11].

Mevcut çalışmamızda 6-12 yaş arasında sağlıklı kontrol ve DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A, 4D, 7A düzeylerini değerlendirerek, pratikte ölçülmesi mümkün olan bu moleküllerin, DEHB etyopatogenezindeki rolünün aydınlatılması, semptom şiddeti ve yürütücü işlevlerle olan olası bağlantılarının araştırılması amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

4.1.1. Tanım ve Tanı Ölçütleri

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karmaşık bir etiyolojiye ve güçlü bir genetik temele sahip, çocukluk çağında sık görülen, davranışsal ve çok yönlü psikiyatrik bozukluklarından biridir [12]. Tanı, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın beşinci baskısında geçen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) tanı kriterlerine göre ayrıntılı klinik öykü alınarak konulur [13].

Mevcut ve önceki belirtilerin yanı sıra işlevsel bozulmanın da ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir [14]. Değerlendirme hastalarla ve hasta ile ilgili bilgi verebilecek ebeveynler/aile üyeleri ve öğretmenler dâhil diğer kişilerle yapılan klinik görüşmelerden oluşmaktadır. Hastanın okul veya ev işlevselliği, eşlik eden psikiyatrik bozuklukları, tam tıbbi ve gelişimsel öyküsü ve psikiyatrik aile öyküsü hakkında bilgi edinmek için ayrıntılı bir klinik görüşme yapılmalıdır. Ayrıca dikkatsizlik, hiperaktivite veya dürtüsellik semptomlarına neden olabilecek diğer klinik durumları dışlamak için tam bir fizik muayene de yapılmalıdır. Bu anlamda işitme ve görme keskinliğine ilişkin bir değerlendirme yapılması da uygundur [15].

DSM-5'e göre DEHB tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir [13]:

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

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan, toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinliklerin olumsuz etkilenmesine sebep olan, aşağıdaki altı (ya da daha çok) semptom en az altı aydır devam etmektedir.

Not: Semptomlar, sadece, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmanlı tutumun ya da yönergeleri anlayamamanın bir sonucu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş semptom gerekir.

- a) Çoğu zaman ayrıntılara özen göstermez ya da okulla alakalı çalışmalarda, işte ya da etkinlikler esnasında dikkatsizce hatalar yapar.
- b) Çoğu zaman, iş yaparken ya da oyun sırasında dikkatini sürdürmekte zorlanır.
- c) Çoğu zaman, kendisine doğru konuşulduğunda dinlemiyormuş gibi görünür.
- d) Çoğu zaman, verilen yönergeleri takip edemez ve okulda verilen ödevleri, günlük işleri, ya da iş yerinde verilen sorumluluklarını tamamlayamaz.
- e) Çoğu zaman, işlerini düzenlemekte zorlanır.
- f) Çoğu zaman, zihinsel çaba gerektiren işleri yapmak istemez, bu gibi işleri sevmez veya bu tarz işlere girmek istemez.
- g) Çoğu zaman işi veya etkinlikleri için gerekli olan nesneleri kaybeder.
- h) Çoğu zaman dış uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.
- i) Çoğu zaman günlük etkinlikler sırasında unutkanlıktır.

2. Aşırı hareketlilik ve Dürtüsellik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan, toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) semptom en az altı aydır devam etmektedir.

Not: Semptomlar, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da yönergeleri anlayamamanın bir sonucu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş semptom gerekir.

- a) Çoğu zaman kıpırdanır veya ellerini ve ayaklarını vurur veya oturduğu yerde kıvrılır.
- b) Çoğu zaman oturması gerektiği hallerde oturduğu yerden kalkar.
- c) Çoğu zaman uygunsuz ortamlarda ortalıkta koşturur veya bir yerlere tırmanır.
- d) Çoğu zaman boş zaman etkinliklerine sessiz bir şekilde katılamaz ya da sessiz bir şekilde oyun oynayamaz.
- e) Çoğu zaman sürekli hareket halindedir, tıpkı “bir motor takılmış” gibi davranır.
- f) Çoğu zaman aşırı konuşurlar.
- g) Çoğu zaman sorulan sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır.
- h) Çoğu zaman sırasını bekleyemez.
- i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser veya araya girer.

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

- C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.
- D. Bu belirtilerin, toplumsal alanda, okulla veya işle ilgili işlevsellikte bozulmaya sebep olduğu ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne yönelik açık kanıtlar bulunmaktadır.
- E. Bu belirtiler, şizofreni veya psikozla giden başka bir bozukluğun seyri sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Olup olmadığını belirtiniz:

Bileşik görünüm: Son altı aylık süre içinde, hem dikkatsizlik hem de aşırı hareketlilik dürtüsellik tanı kriteri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı aylık süre içinde, dikkatsizlik tanı kriteri karşılanmış, ancak aşırı hareketlilik-dürtüsellik tanı kriteri karşılanmamıştır.

Aşırı hareketlilik-dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı aylık süre içinde aşırı hareketlilik-dürtüsellik tanı kriteri karşılanmış; ancak dikkatsizlik tanı kriteri karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Kısmi Remisyon: Daha önceden tüm tanı kriterleri karşılanmış olmasına rağmen, son altı ay içinde bütün tanı kriterlerinden daha azı karşılanmıştır ve semptomlar bugün için de toplumsal alanda, okulla ya da işle ilgili alanlarda işlevsellikte bozulmaya sebep olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı kriterlerinden birazını karşılamakla birlikte, bu belirtiler toplumsal alanda veya akademik ve işle ilgili alanlarda işlevselliği çok az düzeyde bozmaktadır.

Orta derecede: Semptomlar veya işlevsellikte bozulma ‘ağır ile hafif’ arasında bir düzeydedir.

Ağır: Tanı kriterlerinden çoğunu karşılamakta ve bu belirtiler toplumsal alanda, akademik ya da işle ilgili alanlarda işlevsellikte bozulmaya sebep olmaktadır.

4.1.2. Tarihçe

Tarihte ilk kez “dikkat eksikliği” kavramı Alman doktor Melchior Adam Weikard tarafından, 1775’te yayımlanan “Der Philosophische Arzt” isimli kitabın bir bölümünde tanımlanmıştır [16]. Bölümde belirtiler şu şekilde açıklanmıştır:

“Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara vermekte başarısız olur ya da okul ödevlerinde, işte ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar”, “Çoğunlukla görevleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk yaşar” ve “Çoğunlukla sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bu görevlerden hoşlanmaz ya da bu görevlere katılmak konusunda isteksizdir” [17].

Hiperaktivite ve dürtüsellik ile tanımlanan davranışsal özellikler kümesinin literatüre girmesi ise ilk olarak 1901 yılında Londra’daki Royal College of Physicians’ta yaptığı konuşmada Dr. George Still’e atfedilmiştir [18]. Still’in açıklamasından sonra DEHB’nin beyin lezyonlarıyla ilişkili olduğuna inanılmış ve bu durum ‘minimal beyin hasarı’ olarak adlandırılmıştır [19]. 20. Yüzyılın ortalarında, tüm çocukların fiziksel lezyonlara sahip olmadığı kabul edilerek motor koordinasyon bozukluğu, dikkatsizlik ve dürtü kontrol yetersizliklerinin yanı sıra kişilerarası ilişkiler ve duyguları yönetme ile ilgili zorlukları içeren bir dizi sorunu tanımlamak için “minimal beyin disfonksiyonu” terimi kullanılmıştır. Bu terim çocukları, zihinsel yetersizlik ve serebral palsi gibi önemli beyin fonksiyon bozukluklarına sahip çocuklardan ayırmak için de kullanılmıştır [18, 20].

DEHB, tanı sisteminde ilk kez 1968 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’nın ikinci baskısında (DSM-2) “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu” olarak tanımlanmıştır [18]. Sonraki yıllarda dikkat eksikliğinin de baskın bir semptom olarak gündeme gelmesi ile 1980 yılında yayımlanan DSM’nin üçüncü baskısında (DSM-3) “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda ilk defa sınıflandırılarak; hiperaktivite ile birlikte olan tip, hiperaktivite olmadan ortaya çıkan tip ve rezidüel tip olarak 3 alt tipe ayrılmıştır [21].

DEHB, 1987’de revize edilen DSM-3-R’de ilk defa “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” şeklinde tanımlanmaya başlanmıştır ve 1994 yılında yayımlanan DSM-4’te de aynı isimle adlandırılmaya devam edilmiştir.

DSM-4’te ‘Yıkıcı Davranış Bozuklukları’ başlığı altına alınarak, DEHB/ karışık tip, DEHB/ dikkat bozukluğunun baskın olduğu tip ve DEHB/ hiperaktivitenin baskın olduğu tip

olarak 3 alt tipe ayrılarak anlatılmıştır [22, 23]. 2010 yılında revize edilen DSM-4-TR'de 'Bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konulan bozukluklar' başlığı altında ilk kez ele alınarak hastalığın erken yaşlarda da görülebileceği vurgulanmıştır [24].

Son olarak 2013'te yayınlanan DSM-5'te 'Nörogelişimsel Bozukluklar' başlığı altında değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu başlık altında DEHB ve OSB'nin birlikte tanısına DSM-4-TR'de izin verilmezken DSM-5 bunu mümkün kılmıştır. Aynı zamanda yetişkinlere tanı koyulurken daha fazla esnekliğe olanak sağlamak için semptomların başlangıç yaşı, DSM-4'de 7 yaş öncesi iken DSM-5'te 12 yaş öncesi olarak değiştirilmiş ve tanı için gereken kriter sayısı, 17 yaş altındakiler için 9 kriterin 6'sı, 17 yaş ve üstü için ise 9 kriterin 5'i olarak belirlenmiştir [13, 25].

4.1.3. Epidemiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, çocukluk ve ergenlik döneminin en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir. Genellikle ilk kez ilkokul döneminde fark edilir ve çocukların psikiyatri kliniklerine yönlendirilmesinin en yaygın nedenlerinden biridir [26].

2023 yılında yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında 12 yaş altındaki çocuklarda DEHB yaygınlığı DSM-5 tanı kriterlerine göre %11,3 olarak belirtilmiştir. Aynı yaş grubunda dikkatsizlik baskın görünümünün yaygınlığı %33,2, hiperaktif/dürtüsel baskın görünümünün yaygınlığı %30,3 ve kombine görünümünün yaygınlığı %31,4 olarak belirtilmiştir. 12-18 yaş arası ergenlerde ise DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB yaygınlığı %12,7 olarak belirtilmiştir. Bu yaş grubunda ise dikkatsizlik baskın görünümünün yaygınlığı %37,3, hiperaktif/dürtüsel baskın görünümünün yaygınlığı %23,1 ve kombine görünümünün yaygınlığı %31,1 olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada DSM-4 tanı kriterlerine göre DEHB görülme sıklığının 3-12 yaş arası çocuklarda %7,6 ve 12-18 yaş arası ergenlerde ise %5,6 olduğu saptanmıştır. DSM-5 tanı kriterlerine göre tanısız yaygınlığın DSM-4 tanı kriterlerine göre daha fazla olduğuna da dikkat çekilmiştir [1].

Ülkemizde ise Ercan ve ark. tarafından ilkokul çağı çocuklarında yapılan bir araştırmada DEHB yaygınlığı %12,7 olarak bulunmuştur [27].

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, çocukları yaşlarına ve cinsiyetlerine bağlı olarak farklı şekilde etkilemektedir. Erkek çocuklarda kızlara göre 2 ila 9 kat daha sık

oranlarda bildirilmiştir. Erkeklerde daha sıklıkla hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları, kızlarda ise dikkatsizlik semptomları klinik olarak baskın görülmektedir [28].

Nüfus kohort çalışmaları yetişkin DEHB popülasyonunun yalnızca çocuklukta başlayan ve yetişkinliğe kadar devam eden DEHB'li bireylerden oluşmayabileceğini, aynı zamanda geç ergenlik ve genç yetişkinlikte meydana gelen geç başlangıçlı vakaların en az %20'sini de kapsadığını göstermiştir [29].

4.1.4. Etiyoloji

DEHB'nin yaşam boyu sebep olduğu olumsuz etkiler göz önüne alındığında klinik, epidemiyolojik ve nörobiyolojik yönleri sıklıkla ilgi konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda pek çok genetik, nöroanatomi, nörofizyolojik, nörokimyasal, nöropsikolojik ve çevresel faktörün etiyolojiye katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Buna bağlı olarak DEHB'nin karmaşık ve çok yönlü bir etiyolojiye sahip olduğu öne sürülmektedir [30].

4.1.4.1. Genetik Etkenler

DEHB etiolojisinde genlerin oynadığı rolü aydınlatmak için geçmişten günümüze çok sayıda aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır.

DEHB probandı içeren kişilerin 5-17 yaş aralığındaki 1135 kardeşi üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubunun kardeşlerine kıyasla DEHB probandı içeren kişilerin kardeşlerinde DEHB riskinin 9 kat arttığı bulunmuştur [31]. Pek çok farklı ülkede gerçekleştirilen ikiz çalışmaları DEHB açısından %71-90 oranlarında yüksek kalıtsallık göstermektedir [32]. Monozigotik ve dizigotik ikizler, öz kardeşler ve anne/babadan üvey kardeşler üzerinde yapılan bir çalışmada ise %80 civarında bir kalıtsallık belirtilmiştir [33]. Kalıtım, cinsiyet ve DEHB'nin dikkatsizlik ve hiperaktif-dürtüsel bileşenleri için benzer olarak bildirilmektedir [34].

Zhou ve arkadaşları tarafından uygulanan Genom Tarama çalışmasında 16. kromozom üzerindeki 64 Mb ile 83 Mb arasındaki bir bölge için genom çapında anlamlı bağlantılar bildirilmiştir ancak bulguların genellenmesi için anlamlı veri azlığı, DEHB üzerinde büyük etkiye sahip ortak DNA varyantlarının var olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir [35].

DEHB'yi tedavi eden ilaçlar dopaminerjik veya noradrenerjik iletimi hedef aldığından, birçok çalışma bu yollardaki "aday genleri" incelese de sonuçlar sıklıkla çelişkili bulunmuştur. Gizer ve ark. yayınladığı bir araştırmada, çok sayıda çalışmada DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren sekiz aday DNA varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantlar D4 dopamin reseptör geni (DRD4), dopamin taşıyıcı geni (DAT1), serotonin taşıyıcı geni (5HTT), serotonin 1B reseptör geni (HTR1B) ve SNAP25 olarak isimlendirilen sinaptik veziküllerde düzenleyici işlev gören proteini kodlayan geni içerir [36].

DEHB'nin ilk genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome wide association study) (GWAS) bir metaanalizde toplandığında, genom çapında önem kazanan herhangi bir DNA varyantı bulunamamıştır [37].

4.1.4.2. Nöranatomik ve Nörofizyolojik Etkenler

DEHB patofizyolojisinde beyin yapısında yer alan değişiklikler sıkça merak konusu olmuştur. Prefrontal korteks (PFC), serebellum, bazal ganglialar, parietal korteks, korpus striatum ve anterior singulat korteks (ACC) gibi beyin yapıları semptomatoloji ile ilişkilendirilmiştir [38].

DEHB'li hastaların beynindeki beyaz ve gri maddenin hacminde ve fonksiyonunda azalma gösterilmiştir. Bu durumun da dikkati, planlamayı, bilişsel işlemlemeyi ve davranışları etkilediği düşünülmektedir [39]. Çocukluk çağında tanı almış DEHB'li yetişkinler üzerinde yapılan boylamsal bir çalışma, bu gri ve beyaz madde anormalliklerinin yetişkinlikte de devam ettiğini göstermiştir [40].

Prefrontal korteks, davranış, biliş ve duygunun idari kontrolüne aracılık eden karmaşık bir sinir ağının tepe noktasını oluşturmaktadır [41]. Prefrontal korteks lezyonlarında davranışsal inhibisyon, ödülün tersine çevrilmesi, çalışma belleğinde bozulma, zayıf konsantrasyon, dikkatin kolayca dağılması ve dürtüsellik gibi DEHB'ninkine benzer görünüme sahip bir klinik oluşması bu bölgenin DEHB patofizyolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir [38]. Yapılan çalışmalarda, DEHB'li bireylerde PFC aktivitesinde ve hacminde azalma belirtilmiştir. Aynı zamanda PFC olgunlaşmasının da sağlıklı bireylere kıyasla nispeten daha yavaş olduğu bildirilmiştir [42, 43].

ENIGMA (Meta-Analiz Yoluyla Nörogörüntüleme Genetiğinin Geliştirilmesi) konsorsiyumunun DEHB çalışma grubundan yapılan büyük meta-analizlerinde, DEHB'li

çocukların farklı subkortikal beyin bölgelerindeki (nükleus accumbens, amigdala, kaudat çekirdek, hipokampus ve putamen) hacmin daha küçük olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmalarda toplam intrakranial hacim, kortikal yüzey alanı (esas olarak frontal, singulat, temporal bölgelerde) ve kalınlığında (fusiform girus ve temporal kutupta) ise azalma bildirilmiştir [44, 45].

Kaudat çekirdek, nükleus accumbens, putamen ve globus pallidus yönetici işlevler için hayati öneme sahiptir ve onu PFC'ye bağlayan sinir devreleri dikkat, eylem ve davranışın düzenlenmesinde rol oynar [38].

Striatumun beyindeki en büyük dopamin kaynağı olması, dopaminin dikkatteki önemli rolünü düşündürmektedir. Striatum ile birlikte bu bağlantılar, dopaminerjik sinapsların anahtar kaynağını oluşturur ve DEHB'de rol oynadığı öne sürülmüştür [46]. Nörogörüntüleme çalışmaları, DEHB tanılı çocuklarda globus pallidus boyutunun küçüldüğünü ve sağlıklı kontrollere kıyasla globus pallidus toplam hacminde önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir [38, 47].

Dorsal anterior singulat korteks, beyin biliş, motor kontrolü ve organizmanın uyarılma/dürtü durumuyla ilgili kritik alanlarından biridir [38]. Yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB hastalarında ACC hacminin ve kalınlığının azaldığını göstermiştir [48, 49].

Serebellum, DEHB ile ilgili nörobilişsel çalışmalarda bozulduğu gösterilen motor kontrol, zamanlama ve yürütücü işlevlerdeki (örn., inhibitör kontrol ve çalışma belleği) rolünden dolayı DEHB ile ilişkili bir bölge olarak düşünülmüş ancak literatürdeki farklı fMRI çalışmaları karmaşık sonuçlar sunmaktadır [50].

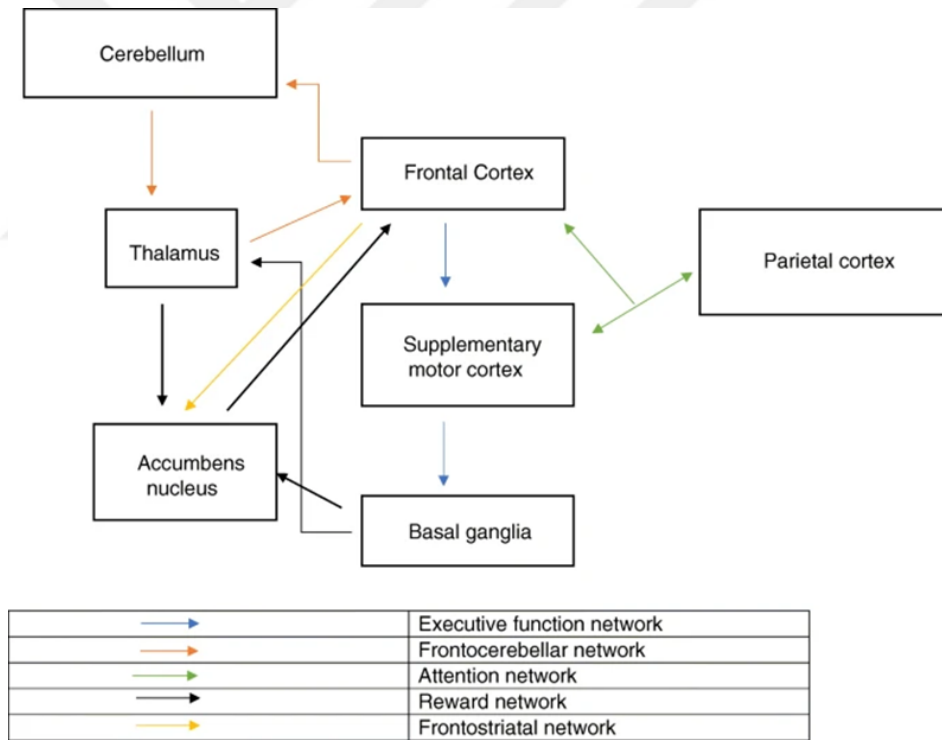
DEHB'deki yapısal bağlantı farklılıkları ise Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Beyaz maddenin mikroyapısal bütünlüğünün bir belirteci olarak kabul edilen ve ortak bir DTI parametresi olan fraksiyonel anizotropi ölçümlerine dayanan meta-analizlerde, DEHB ile ilgili en tutarlı bulguların frontostriatal devreler ve korpus kallozum aracılığıyla her iki hemisfer arasındaki bağlantılarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [51, 52].

2023 yılında yayınlanan çok kohortlu bir mega analizde, inferior longitudinal (ILF) ve sol unsinat (UNC) fasiküllerin daha düşük fraksiyonel anizotropi göstermesinin hem DEHB tanısı hem de DEHB semptomları (dikkat sorunu puanları) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgular DEHB için bilişsel işlevler (ILF) ve duygu/ödül işleme (UNC) ile ilgili beyin ağlarını içeren patofizyolojik bir mekanizmanın varlığı ile tutarlılık göstermektedir [38, 53].

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmaları, DEHB'yi, esas olarak yürütücü işlevler, dikkat, duygular, duyuşsal ve motor faaliyetlerle ilgili çoklu beyin ağlarındaki bağlantı değişiklikleriyle ilişkilendirmektedir. DEHB için geniş çapta incelenen bir model, normalde herhangi bir görev gerçekleştirilmediğinde daha aktif olan Default Mod Network (DMN) ile görevler gerçekleştirilirken etkinleştirilen Task-Positive Network (TPN) arasındaki senkronizasyonun bozulduğunu öne sürmektedir. DEHB'li bireylerde, görevleri yerine getirirken DMN hiperaktivitesi ve TPN hipoaktivitesinin, DEHB semptomlarının bir açıklaması olabileceği öne sürülmüştür [29, 54].

PFC ile DEHB'den etkilendiği düşünülen diğer ilgili alanlar arasındaki etkileşim şekil 4.1'de gösterilmiştir [38].



Şekil 4.1. PFC ile DEHB'den etkilendiği düşünülen diğer alanlar arasındaki etkileşim

4.1.4.3. Nörokimyasal Etkenler

DEHB, beyindeki özellikle mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollardaki dopaminerjik fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir [55, 56]. Mezokortikal dopamin

yolundaki disfonksiyonun bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu, mezolimbik dopaminerjik yolun hipoaktivitesinin ise DEHB hastalarında görülen motivasyon bozukluklarında rol oynadığı düşünülmektedir. Mezolimbik yol aynı zamanda DEHB’de bozulan "ödül" devresinin de önemli bir parçasıdır [38]. DEHB etiopatolojisinde dopaminin rolüne ilişkin mevcut hipotezler, DEHB hastalarında görülen azalmış dikkat, huzursuzluk ve bozulmuş öğrenmenin, dopaminin artan geri alımına bağlı olarak azalmış dopamin seviyelerinden kaynaklandığını göstermektedir. Dopamin geri alım inhibitörü olarak görev yapan ve psikostimülan grubundan bir ilaç olan metilfenidatın, DEHB tedavisinde etkili olduğu tespit edildiğinde bu hipotezin doğru olabileceği gösterilmiştir [57, 58].

Aynı zamanda DEHB’de önemli bir bölge olan PFC’nin sağladığı biyolojik işlevler, özellikle katekolaminler, norepinefrin (NE) ve dopamin (DA)’deki nörokimyasal değişikliklere karşı oldukça duyarlıdır [42]. NE ve DA, ruh halinin belirlenmesinde, uyarılmada ve yapılan davranışın sürdürülmesinde önemli roller üstlenir. NE’nin insanın bilişsel ve davranışsal yönleri üzerindeki etkisinin bir diğer önemli rolü, dopamin beta hidroksilazı sentezleyen enzimle olan ilişkisidir. Bu enzimin daha düşük aktivitesi, zayıf yürütücü işlev, zayıf dikkat ve dürtüsellik ile ilişkilidir [38].

Dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler kadar yaygın olmasa da serotonerjik, glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerin değişen düzeyleri de DEHB ile ilişkilendirilmiştir [29].

DEHB ile ilişkili çeşitli nörotransmisyon sistemleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir [29].

Tablo 4.1. Nörotransmisyon sistemlerinin DEHB ile ilişkisi

Nörotransmisyon sistemi	Reseptörler	DEHB ile ilgili işlevler	Sistem ile DEHB arasında bağlantı kuran kanıtlar
Dopaminerjik	D1, D2, D3, D4 ve D5 dopaminerjik reseptörler	Bilişsel, motor, dikkat, duygusal ve ödül süreçlerinin aracılık etmesi	DEHB hastalarında dopamin taşıyıcısının daha yüksek yoğunlukta olduğu ve D2/D3 reseptörlerinde değişiklikler rapor edilmiştir [59, 60]. DEHB tedavisi için kullanılan metilfenidat grubu ilaçlar dopaminin geri alımını engeller [61].
Noradrenerjik	Alfa (α) ve beta (β) adrenerjik reseptörler	Bilişsel işlevlerin düzenlenmesi, uyarılma ve uyanıklık sistemleri	Sürekli dikkat görevlerindeki düşük performans, DEHB hastalarında noradrenalin metabolitlerinin idrarla atılımının düşük seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur [62]. Tedavide metilfenidat, amfetaminler ve atomoksetin NET’i inhibe ederken, guanfasin ve klonidin tarafından α -reseptörleri hedeflenir [61, 63, 64].
Serotonerjik	5HT reseptörleri	Uyku, iştah, ruh hali ve duygusal düzenlemeye katılım	Açlık venöz kanındaki düşük serotonin seviyeleri DEHB ile ilişkili bulunmuştur [65]. Beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyleri hiperaktivite semptomlarıyla pozitif korelasyon göstermiştir [66]. Serotonerjik sistem üzerinde etkili olan bazı antidepresanlar, DEHB tedavisinde ikinci basamak alternatifler olarak kabul edilmektedir [67].
Glutamaterjik	İyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri	Yürütücü işlevlerin düzenlenmesi	Frontal ve striatal bölgede artmış glutamaterjik ton ve anterior singulat kortekste artmış glutamat seviyeleri, DEHB (artan uyanılabilirlik) ile ilişkili bulunmuştur [68, 69].
GABAerjik	GABAA ve GABAB	Motor kontrolüne ve davranışsal inhibisyona katılım	DEHB, anterior singulat, somatosensoriyel ve motor kortekslerdeki azalmış GABA düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (bozulmuş yanıt inhibisyonu) [70-72].

4.1.4.4. Çevresel ve Psikososyal Etkenler

Birçok farklı çevresel faktörün DEHB ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak hangilerinin kesinlikle nedensel olduğunu tespit etmek zordur. Potansiyel çevresel risklere ilişkin randomize kontrollü çalışmalar her zaman mümkün veya etik olmadığından, yarı deneysel veya boylamsal çalışmaları içeren diğer çalışma planları, bu kafa karışıklığının hepsini olmasa da bazılarını ortadan kaldırmaya yardımcı olabilmektedir [32].

Annede madde kullanımı, hamilelik sırasında yaşanan stres, prematüritelik, düşük doğum ağırlığı ve bir takım başka hamilelik, doğum veya bebeklik komplikasyonları, çalışmalarda prenatal ve postnatal risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda, bu faktörler ile DEHB arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen gerçekten yeterli kanıtın henüz bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte prenatal risk faktörleri arasında prematüritenin diğer tüm prenatal risk faktörleri dikkate alındığında, DEHB ile en güçlü ilişkiye sahip olduğu belirtilmiştir [73].

Çevresel toksin maruziyeti de etiyolojide incelenmiş bir konudur. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde yapılan boylamsal bir çalışma, yüksek doğum öncesi organofosfat maruziyetinin DEHB'nin sebep olduğu olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceğini bulmuştur ancak kanıtlar tutarsızdır [74].

DEHB'de olası etiyolojik faktörlerin belirlenmesi açısından çinko, magnezyum ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi çeşitli besin yetersizlikleri üzerine araştırmalar da yapılmıştır. Ancak bu tür eksikliklerin nedensel bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmak için yeterince güçlü kanıt yoktur. Aynı şekilde, DEHB'de yer alan biyolojik süreçlerin, etkilenen çocukların, beyin fonksiyonlarını iyileştirmek için 'normal' kabul edilen diyet bileşenlerinin fazlasına mı ihtiyaç duyduğu yoksa temelde bu eksikliklere sahip mi olduğu arasındaki ayrım sağlanamamıştır. Aşırı beslenme yetersizliklerinin nörogelişimsel süreci etkileyebileceği düşünülse de, daha hafif yetersizliklerin biyolojik etkileri için kanıtlar daha azdır [32]. Aynı şekilde bazı gıdalardan zengin beslenmenin (örn. şeker ve yapay gıda boyaları) ve düşük veya yüksek IgG'li gıdaların DEHB'ye sebep olduğuna dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır [75].

Aile sorunları, düşük gelir ve kötü muameleye maruz kalma gibi çeşitli psikososyal olumsuzlukların, DEHB de dâhil olmak üzere çocuk ruh sağlığı sorunlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [76]. Farklı kesitsel ve boylamsal çalışmalar, evlilikteki sıkıntı, ailedeki işlev bozuklukları, düşük sosyoekonomik düzey, kronik çatışma, azalan aile bağlılığı ve annenin

psikopatolojisine maruz kalma gibi değişkenleri çocuklarda psikopatoloji ve işlev bozukluğu için risk faktörleri olarak tanımlamıştır [77]. Ancak bu zorluklarla DEHB arasındaki ilişkinin yönünü belirlemek oldukça güç görünmektedir. Şu anda, erken çocukluk çağı olumsuz yaşantılarına aşırı maruz kalma dışında, psikososyal olumsuzlukların DEHB'ye neden olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur, ancak bu tür faktörler DEHB'nin kliniğini ve sonuçlarını oldukça değiştirebilmektedir [32].

4.1.5. Klinik Görünüm ve Seyir

Bebeklik ve erken çocukluk döneminde DEHB tanısı koymak güçtür. Çünkü normal gelişim gösteren okul öncesi çocuklar, sıklıkla hiperaktivite ve dürtüsellik benzeri semptomlar gösterirler; bu belirtiler sorun olarak kabul edilmeyebilirler ve çoğunlukla gelişim boyunca normalleşme eğilimi gösterirler. Ek olarak okul öncesi çocuklarda görülen semptomların bağlamı, ilkökul veya ortaokul çocuklarına göre çok daha değişkenlik gösterebilmektedir. Ancak DSM-5'te, hiperaktif-dürtüsel semptomlarının küçük çocuklarda çok daha yaygın olduğu, dikkatsizlik semptomlarının ise okul yıllarında daha belirgin hale gelme eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır [15]. Ayrıca okul öncesi yıllardaki davranış sorunlarının, çocukluk ve ergenlik döneminde akademik ve sosyal işlevsellikteki bozulmaları öngördüğü söylenmektedir. [78]

İlkokul yılları, DEHB'li çocukların çoğunun çocuk psikiyatri polikliniğine başvurduğu dönemi oluşturur. Temel bozukluklar; akademik performans sorunlarını, özellikle dürtüsellik semptomlarının ağır basması ile hızlı bir şekilde ortaya çıkabilen akran reddini, devam eden ebeveynlik stresi ve aile içi geçimsizlikleri ve eşlik eden komorbid psikiyatrik durumları (özellikle karşıt olma karşıt gelme ve davranış bozuklukları gibi dışsallaştırıcı durumlar, öğrenme güçlükleri, anksiyete ve duygudurum ile ilgili semptomlar) içerir [79-82].

Ergenlik döneminde, ortaokulun organizasyon ve bağımsızlık konusundaki artan talepleri ile birlikte, DEHB'de görülen yürütücü işlevlerle ilgili zorluklar, akademik bağımsızlık ve performans açısından oldukça zorlayıcı olabilmektedir. DEHB'li çocukların büyük çoğunluğu, ergenlik döneminde ve hatta sonrasında yüksek düzeyde semptom göstermeye devam etmektedir [83].

Yaşa bağlı olarak özellikle hiperaktif/dürtüsel alanda semptomların azaldığı araştırmalarda bildirilmiştir. Ancak klinik takipler DEHB'nin yetişkinlik dönemi de dâhil olmak üzere yaşam boyu dalgalanabildiğini göstermiştir [29].

Cinsiyet açısından bakıldığında, erkekler fiziksel olarak daha saldırgan olma ve hayal kırıklıklarını dışsallaştırma eğilimindeyken, kızlar sözel olarak daha saldırgan olma ve acılarını ve öfkelerini içe atma eğilimindedirler [28]. Bu sebeple DEHB’li kızlarda depresyon ve anksiyetenin daha sık eşlik edebileceği ve içe atım sorunlarının daha sık olabileceği bildirilmiştir. Yetişkinliğe kadar takip edilen DEHB’li kızların, yetişkinliğe kadar takip edilen DEHB’li erkek çocuklara kıyasla yetişkinlikte psikiyatri kliniğine başvuru olasılıkları 2,4 kat daha fazla bulunmuştur [84].

4.1.6. Komorbidite

DEHB, çocukluk ve ergenlik dönemindeki diğer nörogelişimsel ve bilişsel bozukluklarla sık sık birliktelik ve örtüşme ile karakterizedir.

En sık eşlik eden hastalıklar; öğrenme bozuklukları (disleksi: %15-50, diskalkuli: %5-30), otizm spektrum bozukluğu (%70-85), karşı olma karşı gelme bozukluğu ve davranış bozukluğu (%27-55), gelişimsel koordinasyon bozuklukları (%30-50), depresyon ve anksiyete (%0-45), tik/tourette sendromu (%20) ve obsesif kompulsif bozukluklardır (%5) [85].

DEHB’li çocukların kliniğine sık eşlik eden bir diğer sorun enürezis ve uyku problemleridir. DEHB’li çocukların yaklaşık %17’sinde enürezis görülürken uyku bozuklukları %25-70’inde görülmektedir [86, 87].

Ergenlik döneminde DEHB’li gençlerde madde kötüye kullanımı riski 1,5 kat (sigara için 2,4 kat), problemli medya kullanımı riski 9,3 kat artmaktadır. Aynı zamanda DEHB, çocuklarda ve ergenlerde düzensiz beslenmenin farklı biçimleri ile de ilişkilidir [85].

DEHB’ye eşlik eden sık nörolojik hastalıklar arasında ise migren (tipik gelişen çocuklara göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür) ve epilepsi (tipik gelişen çocuklara göre 2,3 ila 3 kat daha sık) yer alır [88, 89].

4.1.7. Tedavi

DEHB tedavi yöntemleri farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir.

Birinci basamak tedavi farmakolojik tedavi olarak görülmektedir. Bu grupta en yaygın kullanılan ilaçlar psikostimulan ilaç grubudur: metilfenidat ve amfetamin türevleri. Stimulan olmayan ilaçlar grubunda ise atomoksetin, guanfasin ve klonidin yer almaktadır ve genellikle psikostimulanlara yanıt alınamaması, intolerans durumu veya kontrendikasyon sonrasında reçete edilmektedir. DEHB’de kullanılan diğer ilaç grupları ise: antidepresan (modafinil, bupropion, trisiklin antidepresanlar) ve antipsikotik (risperidon, aripiprazol) grubu ilaçlardır. [90, 91]. Her ilacın etki mekanizması farklılık göstermektedir.

Psikostimulanlar, dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe eder. Özellikle striatum ve prefrontal kortekste nörotransmisyonu artıran geri alım inhibitörleri olarak çalışırlar [92]. 133 çalışmanın dâhil edildiği bir meta analiz ve derleme çalışmasında, çocuklarda ve ergenlerde metilfenidatın, yetişkinlerde ise amfetaminlerin DEHB’nin kısa süreli tedavisinde ilk farmakolojik seçenek olduğu bulunmuştur [93].

Atomoksetin, NET-1’i inhibe eder. Beynin tüm bölgelerinde norepinefrinin ve özellikle de prefrontal kortekste dopaminin nörotransmisyonunu artırır [94]. Randomize klinik çalışmalar ve çeşitli meta-analizler tutarlı olarak atomoksetinin kabul edilebilir etkililiğe ve tolere edilebilirliğe sahip olduğunu ileri sürmüştür, ancak gözlemlenen etki büyüklüğü psikostimulanlardan daha küçüktür [95, 96].

Klonidin ve Guanfasin merkezi sinir sistemindeki alfa-2 noradrenalin reseptörlerini uyaran reseptör agonistleridir. DEHB semptomlarındaki etki mekanizmasına, prefrontal kortekste artan noradrenerjik ton ve locus coeruleus’tan gerçekleşen noradrenalin girişi aracılık etmektedir [97]. Guanfasin selektif alfa-2 agonisttir. Çocuklarda ve ergenlerde yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar, plaseboya kıyasla Guanfasinin etkinliğini desteklemektedir. Meta-analizler, etki büyüklüğünün psikostimulanlardan daha düşük olduğunu ve atomoksetin ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir ancak gerçek etki boyutu hâlâ belirsizdir. Guanfasinin psikostimulanlara ek tedavi olarak yararlı olduğuna ve plasebodan daha etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [90].

Bupropion, norepinefrin ve dopamin salınımını artıran bir norepinefrin-dopamin disinhibitörüdür [98]. Çalışmalar, bupropion etkinliğinin psikostimulanlarınkinden daha düşük olduğunu ve muhtemelen atomoksetininkine benzer veya daha düşük olduğunu göstermektedir [90].

Modafinil'in, geleneksel psikostimulanlarla karşılaştırıldığında dopamin taşıyıcılarında atipik bir değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir [99]. Çocuklarda ve ergenlerde yapılan beş kısa süreli randomize klinik çalışmanın sonuçlarını özetleyen bir meta-analizde, *Modafinil*'in DEHB semptomlarını azaltmada orta düzeyde bir etkisi olduğu ve plaseboya benzer yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakma oranının olduğu görülmüştür. Öne çıkan olumsuz etkiler uykusuzluk ve iştah azalması olarak belirtilmiştir [100].

Trisiklik antidepressanlar öncelikle serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarını bloke ederek etki göstermektedir. Bu durum da nörotransmisyonun artmasıyla sonuçlanmaktadır. Ancak bu grup ilaçların dopamin taşıyıcıları üzerinde çok az etkisi olduğu belirtilmektedir [101].

DEHB'de kullanılan tedavi seçeneklerinin etkililik ve tolere edilebilirlik düzeyleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir [95].

Farmakolojik yöntemlerin yanı sıra, yıllar içinde kapsamlı bir şekilde araştırılan, farmakolojik olmayan yöntemler de bulunmaktadır. Bu grup üç ana alandan oluşur: psikolojik yöntemler, tamamlayıcı/alternatif yöntemler ve cihazlar. DEHB tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olan tek farmakolojik olmayan müdahalenin davranışçı terapi olduğu sonucuna varılmıştır [91].

Farmakolojik olmayan müdahaleler [91]:

- Psikolojik müdahaleler:

- Davranış yönetimi müdahaleleri (ebeveyn eğitimi, sınıf müdahaleleri, akran temelli müdahaleler, klasik acil durum yönetimi, bilişsel davranışçı terapi, organizasyonel beceri müdahalesi, sosyal beceri eğitimi vb.)
- Bilişsel eğitim müdahaleleri (bilişsel eğitim, çalışma belleği eğitimi, dikkat eğitimi, nörofeedback vb.)
- Psikoeğitim

- Tamamlayıcı ve alternatif yöntemler:

- Tamamlayıcı müdahaleler ve diyet müdahaleleri (çoklu doymamış yağ asitleri, vitaminler, mineraller, amino asitler, bitkisel tedavi, homeopatik tedavi vb.)

- Zihin-beden müdahaleleri (meditasyon, Yoga, Tai chi, farkındalık, hipnoterapi, masaj, akupunktur, kayropraktik ve osteopatik manipülasyon, fiziksel aktivite vb.)

- Cihazlar

- Transkraniyal doğru akım uyarımı (tDCS)
- Transkraniyal rastgele gürültü uyarımı (tRNS)
- Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS)
- Doğrudan transkraniyal manyetik stimülasyon (dTMS)
- Harici trigeminal sinir stimülasyonu (eTNS)
- Sanal gerçeklik (VR)

Tablo 4.2. DEHB’de kullanılan tedavi seçeneklerinin etkililik ve tolere edilebilirlik düzeyleri

	Etkililik		Tolere edilebilirlik	
	Etki büyüklüğü	Çalışma sayısı	Etki büyüklüğü	Çalışma sayısı
Metilfenidatlar	0,8 üzerinde	40	0,5-0,8	55
Amfetamin türevleri	0,8 üzerinde	9	0,8 üzerinde	8
Atomoksetin	0,5-0,8	27	0,8 üzerinde	37
Klonidin	0,5-0,8	4	0,2-0,5	6
Guanfasin	0,5-0,8	10	0,8 üzerinde	9
Modafinil	0,8 üzerinde	5	0,5-0,8	6
Bupropion	0,2-0,5	1	0,5-0,8	3
Davranışçı terapiler	0,5-0,8	15	0,5-0,8	25
Stimülan + Davranışçı terapiler	0,8 üzerinde	4	0,8 üzerinde	3
Nonstimülan + Davranışçı terapiler	0,8 üzerinde	4	0,5-0,8	7

4.2. Nöroinflamasyon

İnflamasyon, bağışıklık hücreleri de dâhil olmak üzere çevredeki mikro ortamı dinamik olarak değiştiren biyolojik bir süreçtir. Kan-beyin bariyeri ve bağışıklığa özgü özelliklerle çevrelenen merkezi sinir sistemi (MSS), bağışıklık yanıtlarını sıkı bir şekilde düzenler. Nöroinflamasyon MSS içindeki mikrogliya, astrositler, sitokinler, kemokinler ve ilgili moleküler süreçlerdeki değişikliklerle karakterize edilir. Glial hücrelerin ve kompleman aracılı yolların aktivasyonu, inflamasyon araçlarının sentezi ve lökositlerin toplanması, beyin inflamasyonunun temel unsurlarıdır. ‘Nöroinflamatuvar’ durumlarda patojenik bağışıklık, MSS yapısını ve fonksiyonunu bozabilir [102].

Nöroinflamasyonun beyin gelişimini etkilediği ve ardından glial aktivasyon, artan oksidatif stres, anormal nöronal gelişim, azalmış nörotropik faktörler ve değişmiş nörotransmitter fonksiyonları gibi mekanizmalar yoluyla nörogelişimsel bozukluk riskini arttırdığı öne sürülmüştür [103].

4.2.1. DEHB ve Nöroinflamasyon İlişkisi

Bu alanda yapılan maternal immün aktivasyon modellerinde, mikrogliya ve astrosit aktivasyonu ile, DEHB ile ilişkili olan artan hiperaktivite ve dürtüselliğin yanı sıra dikkat, öğrenme ve hafızadaki azalmalara sebep olan bozulmuş nöronal gelişim gözlenmiştir [103].

Kanıtlar hala sınırlı olmakla birlikte, şunları içermektedir [103]:

1. DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla sıklıkla birliktelik göstermesi,
2. DEHB ve artan serum sitokinleri ile ilgili çalışmalar,
3. İnflamatuvar yollarla ilişkili gen polimorfizmleri ve DEHB arasındaki olası ilişkiyi gösteren genetik çalışmaların sunduğu ön kanıtlar,
4. Yaşamın erken dönemlerinde çeşitli çevresel risklerle karşılaşmanın inflamatuvar bir mekanizma aracılığıyla DEHB riskinde artışa sebep olabileceğine dair kanıtlar ve
5. DEHB ile tutarlı olarak bağlantısı gösterilmiş maternal immün aktivasyonun hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar.

4.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlev terimi, uyumlu, hedefe yönelik davranışları yönlendiren bilişsel yeteneklerin bir kümesini ifade eder. Bunlar arasında düşünce üretme ve esnek düşünme, bilgiyi zihinsel olarak güncelleme ve yönlendirme, mevcut hedeflerle ilgisi olmayan şeyleri engelleme, kendi kendini izleme ve mevcut bağlama uygun şekilde davranışı planlama ve ayarlama yeteneği yer alır [104]. Her ne kadar yürütücü işlevlere ilişkin pek çok farklı model önerilmiş olsa da, çalışmalar üç alanda yoğunlaşmıştır [105]:

1. *Çalışma belleği*; zihinsel işlemler sırasında geçici olarak bilgi depolama ve bu bilgileri yönlendirme yeteneğini sağlar. Hedefe yönelik davranışların organizasyonunun temelini oluşturur [106].
2. *İnhibitör kontrol/ketleme*; bir hedefe ulaşmak için duygusal veya davranışsal bir tepkiyi engelleme yeteneğini ifade eder [107].

3. *Bilişsel esneklik/set shifting*; durumlar arasında zihinsel olarak esnek bir şekilde geçiş yapma yeteneğini içerir [108]. Çocuklukta matematik becerileri, dil, kişiler arası etkileşim ve zihin kuramı gibi birçok becerinin elde edilmesinde güçlü bir rol oynamaktadır [109].

Bu temel yürütücü işlevler, hedef odaklı davranışı mümkün kılmaktadır. Aynı zamanda planlama, organizasyon becerileri, hedef davranışın sürdürülmesi, sebat, yanıt tutarlılığı, gecikme toleransı ve uyanıklık dâhil olmak üzere bir dizi üst düzey bilişsel yeteneği desteklemektedir [105].

Sağlam yürütücü işlevler, sürekli değişen dünyaya uyum sağlama yeteneği açısından kritik öneme sahiptir. Yürütücü işlevlerdeki eksiklikler, günlük yaşam işlevleri ve faaliyetlerinde orantısız bir bozulmaya yol açabilmektedir [104]. Örneğin inhibitör kontrol alanında beceri eksikliği olan çocuklar, istenmeyen davranışları durdurmakta daha fazla zorluk çekerler [107].

4.3.1. DEHB ve Yürütücü İşlevler

Araştırmalar, DEHB'li çocukların hiperaktif, dürtüsel ve dikkatsiz davranışlarının çeşitli yürütücü işlev eksikliklerinin bir sonucu olduğunu ileri sürmüştür [110]. Barkley özellikle DEHB'nin temel olarak davranışsal ketlemedeki bir eksiklikle karakterize olduğunu ve bunun dört yürütücü işlevde daha fazla bozulmaya yol açtığını belirtmiştir [111]: (1) sözel çalışma belleği; (2) sözel olmayan çalışma belleği; (3) duygulanımın, motivasyonun ve uyarılmanın öz-düzenlenmesi; ve (4) yeniden yapılandırma. Ayrıca çeşitli çalışmalar uyanıklıkla ilgili güçlükler, dikkatin dağılmasına karşı artan hassasiyet, bölünmüş dikkatle ilgili zorluklar, bilişsel esneklik ve ketleme ile ilgili bozulmayı göstermiştir [110].

Willcutt ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında DEHB'li çocuklarda sözel ve uzamsal çalışma belleğinde kontrollere kıyasla anlamlı bir farklılık olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda DEHB'li bireylerde bilişsel esneklik ve dikkatin görsel-uzaysal yönlendirilmesindeki eksiklikler de saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları DEHB alt tiplerine göre değerlendirildiğinde hiperaktif-dürtüsel tipin minimal düzeyde yürütücü işlev eksiklikleriyle ilişkili olduğu ancak bu sonuçların daha büyük örnekler elde edilene kadar dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiği söylenmiştir. Fakat yürütücü işlev eksikliklerinin hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarından ziyade öncelikle DSM-IV tanı kriterlerine göre dikkatsizlik semptomlarıyla ilişkili olabileceği söylenmiştir [112].

Çalışmalar herhangi bir tür yürütücü işlev bozukluğu sergileyen DEHB tanılı çocukların sıklığının %21 ila %60 arasında değişmekte olduğunu söylemektedir. Çalışma belleği bozuklukları %30 ila %37 oranında ve inhibitör kontrol eksiklikleri %21 ila %46 oranında bildirilmiştir. DEHB'li çocukların %30-36'sının ise set shifting bozuklukları gösterebileceği öngörülmüştür [113].

Coghill ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde tedavide kullanılan stimulanların dikkat, uzamsal kısa süreli hafıza, uzamsal çalışma belleği, sözel çalışma belleği, inhibitör kontrol, yazma ve ayarlama/planlama yeteneği üzerinde olumlu etkileri bulunmuştur [114].

4.4. Netrin -1

Netrinler ilk olarak 1990'lı yıllarda keşfedilmiştir. Laminin üst ailesine ait Netrinlerin içinde en meşhur olanı Netrin-1'dir. Hedef hücreler tarafından eksprese edilen reseptörlere bağlanarak hücre göçünü ve aksonal büyümeyi koordine ettiği gösterilen kemoatraktan ve kemorepellant proteinlerdir [3].

Netrinin; Deleted in colorectal cancer (DCC), UNC 5, Down sendromu hücre adezyon molekülü (DSCAM), netrin G ligandları (NGL) isimleri verilen reseptörleri tanımlanmıştır. DCC ve DCC paraloğu neogenin ise ilk tanımlanan netrin reseptörleridir ve yüksek oranda merkezi sinir sisteminde saptanmış olup hücre adezyonu, hücre ölümü ve sağkalımı, doku organizasyonu, kanserleşme gibi süreçlerde rol almakta olup özellikle nöronal rehberlikte görev almaktadır [115].

Ayrıca Ventral tegmental alandan (VTA) dopaminerjik projeksiyonları yönlendirmede çoğunlukla DCC ve Netrin-1'in karşılıklı ilişkisi görev almaktadır [4]. Aynı zamanda yapılan hayvan çalışmaları, dopamin aksonları tarafından eksprese edilen DCC reseptörleri ile nükleus accumbens nöronları tarafından eksprese edilen ve hücre dışı matriste bulunan Netrin-1 arasındaki etkileşimin, mezokortikolimbik dopamin devresinin gelişimsel organizasyonu için gerekli olduğunu göstermektedir [116]. Mezokortikolimbik DA aksonları erken ergenlik döneminde NAcc'e ulaşır ve bazıları orada kalırken (mezolimbik sistem), diğerleri (mezokortikal sistem) erken yetişkinliğe kadar PFC'ye doğru büyümeye devam eder. Mezolimbik ve mezokortikal DA aksonlarının uygun şekilde ayrılması, DCC'nin DA aksonları ve bunun NAcc'deki ligandı Netrin-1 üzerindeki koordineli etkisi ile düzenlenir [117]. Ergenlik döneminde DA nöronlarındaki DCC reseptör ekspresyonunu veya NAcc'deki

Netrin-1'i azaltan manipölasyonlar, mezolimbik DA aksonlarının NAcc'yi yanlış hedeflemesine ve bunun yerine ektopik olarak PFC'ye doğru büyümesine neden olur. Bu durum ise, medial PFC içindeki yerel sinaptik organizasyonda değişikliklere ve daha sonra yetişkinlikte bilişsel görevlerdeki performansın değişmesine yol açar [117, 118].

Benzer şekilde düşük DCC protein ekspresyonu amfetaminin hareket ve ödöl sistemi üzerindeki etkilerine karşı azalmış hassasiyet gösterilmesine sebep olmaktadır. Bu tepki amfetamine karşı NAcc'daki azalmış dopamin salınımına ve medial PFC'deki dopamin hiperaktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [116].

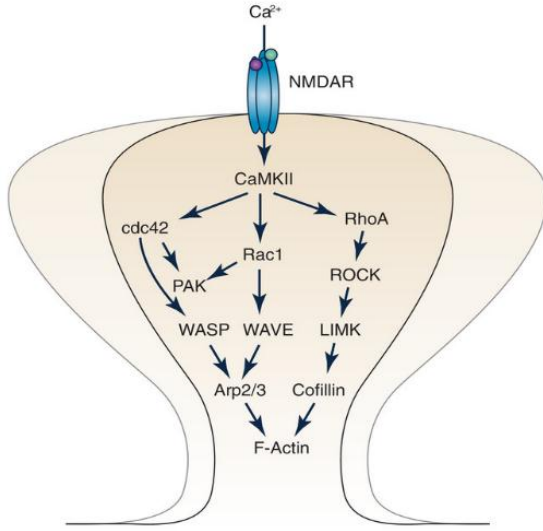
Aynı zamanda yapılan hayvan çalışmaları netrin-1'in, DCC'ye bağlı bir mekanizma yoluyla, presinaptik glutamat salımına karşı postsinaptik hassasiyeti arttırdığını da göstermiştir [119].

Son veriler netrin 1'in kan-beyin bariyeri bütönlüğünü desteklediğini ve MSS endotel hücreleri tarafından kemokin salgılanmasını azaltarak nöroinflamasyonu azalttığını ve sitokin kaynaklı bozulmaya karşı kan-beyin bariyeri üzerinde bir anti-inflamatuar etki sağladığını göstermektedir [5].

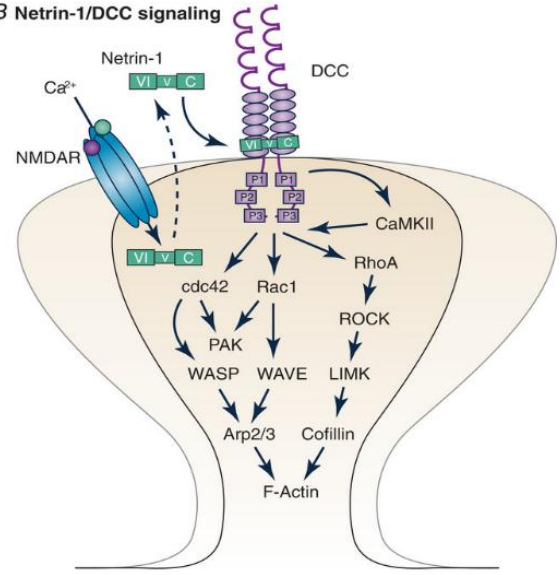
İmmün sistemde ise akut enflamasyonda nötrofillerin ve monositlerin akışını çok etkili bir şekilde azaltabildiği ve böylece akut enflamatuar yanıtı da azaltabildiği gösterilmiştir [120].

Netrin-1'in nöral plastisiteye aracılık ettiği mekanizma şekil 4.2'de gösterilmiştir.

A Structural plasticity



B Netrin-1/DCC signaling



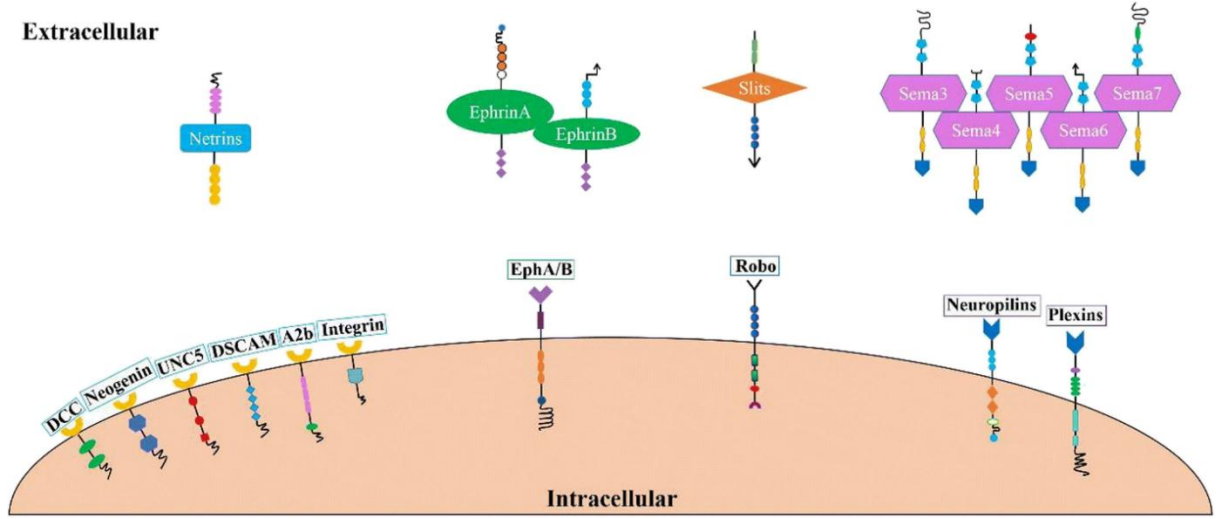
The Journal of
Physiology

Şekil 4.2. A resmindeki glutamaterjik NMDAR reseptörlerine Ca girişi hücre içi sinyal yollarını tetikler ve bu yolla yapısal plastisiteye aracılık eder. B resminde görüldüğü üzere Netrin1-DCC etkileşimi de benzer yollarla plastisiteyi indüklemektedir [121].

4.5. Semaforinler

Semaforinler ilk olarak 1990 yılında keşfedilmiş olup birçok fizyolojik sistemin gelişiminde ve işlevinde rol oynayan geniş bir protein ailesidir. “Sema” olarak adlandırılan 500 ortak amino asit yapısı sergileyen sekiz farklı semaforin sınıfı tanımlanmıştır. Sınıf 2 ve 3’ün üyeleri salgılanan proteinlerdir. Sınıf 1, 4, 5, 6 ve 7 sınıflarına dâhil semaforinler ise transmembran proteinleridir [122]. Semaforin ve Netrin grubu akson kılavuz moleküllerinin reseptörleri Şekil 4.3’te gösterilmiştir [123].

İlk olarak, büyüyen nöritler için kemorepellant olarak karakterize edilen semaforinlerin artık kas-iskelet, solunum, bağışıklık, endokrin, karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler sistemlerin gelişimi ve işleyişi için de çok önemli moleküller olduğu bilinmektedir. Son yapılan çalışmalar, semaforin moleküllerinin kanser ve ilişkili sistemler için de önemli moleküller olduğunu göstermiştir [6].



Şekil 4.3. Semaforin ve Netrin grubu akson kılavuz moleküllerinin reseptörleri

4.5.1. Semaforinlerin Sinir Sistemindeki Rolü

Semaforinler, serebral korteks, hipokampus, olfaktör bulb, görme ile ilişkili sistemler, serebellum ve spinal kord gibi ana yapıların oluşumu ve doğru bir şekilde modellenmesine katkı sağlarlar [122].

Aynı zamanda akson defasikülasyonu ve rejenerasyon inhibisyonu da dâhil olmak üzere sinir sistemini şekillendiren birçok başka gelişimsel sürece de dâhil oldukları bilinmektedir. Bu süreçlerin arasında; [6, 124]

1. Sinaps oluşumu,
2. Akson terminal dallanması,
3. Akson budanması,
4. Dendritik morfogenez,
5. Spesifik aksonlarda hedef tanıma,
6. Sinaptik bağlantının laminaya özgü modellenmesi ve
7. Ektopik sinapsların çıkarılması gibi fizyolojik işlevler de bulunmaktadır.

4.5.2. Semaforin 3A

İnsanda nöronlar, lenfoid yapılar, kemikler, yağ ve bağ dokuları, vasküler endotel hücreler, bağırsak ve nazofaringeal epitellerde eksprese edilmektedir [125].

Merkezi sinir sisteminde perinöronal ağlarda (PNN) bol miktarda bulunmaktadır. PNN'ler, hücre gövdesini ve birçok nöron tipinin proksimal dendritlerini saran hücre dışı matris yapısıdır. PNN -Sema3A'nın etkileşimi plastisitenin baskılanmasında rol almaktadır [126]. Aynı zamanda subventriküler bölgede nöral kök hücrelerin çoğalmasını engeller, nöronal farklılaşmayı artırır. Bununla birlikte hipokampüsteki yapısal değişiklikleri sınırlamada da rol oynayabileceği söylenmektedir [6]. Aynı zamanda nöronal stres üzerine mikroglia apoptozunu indükleyerek nöroprotektif bir etki de göstermektedir [127].

Semaforin 3A mRNA'sının beyindeki seviyelerinin gebelik sonrası 4. haftadan 10. haftaya kadar arttığı ve özellikle neokorteks, limbik alanlar ve beyincikte 10. ve 13. haftalar arasında zirveye ulaştığı bulunmuştur [128]. Bu durum semaforin 3A'nın nöron gelişiminin ilk 13. haftasında hayati bir rol oynadığı anlamına gelmektedir. İlerleyen yaşlarda sema3A ekspresyonu sinaptik iletimin düzenlendiği ve nörojenezi teşvik eden olgun hipokampal nöronlarda devam etmektedir [129].

Sema3A'nın dendritik olgunlaşmayı indüklediği ve buna bağlı olarak GluA2'nin dendritik lokalizasyonunu da indüklediği gösterilmiştir. Bu düzenleme ile hipokampal piramidal nöronların dendritik gelişiminin düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmektedir [130]. Dopaminerjik nigrostriatal yolun kurulması sırasında da, nöronların striatuma ulaşması için yolda DA aksonlarının geçtiği bölgelerde eksprese edilmektedir[131].

Aynı zamanda farelerde Sema3A'nın bozulması; bazı kranial sinirlerin aksonal filizlenmesine, olfaktör bulbdaki koku haritalarının bozulmasına, piramidal hücrelerin apikal dendritlerinin yönünün bozulmasına ve serebral kortekste dendritik dikenlerin yetersiz olgunlaşmasına yol açmaktadır [130].

İmmün sistem üzerindeki etkileri: ilk faz tepkilerinin baskılanmasına yardımcı olur ve T hücre fonksiyonları, proliferasyonu ve sitokin üretimi üzerinde olumsuz etki yapar. IL-2, IL-4, IL-10 ve IFN- γ sitokin üretimini de azaltmaktadır [132].

4.5.3. Semaforin 4D

Başlangıçta nöronal gelişim sırasındaki bir aksonal rehberlik molekülü olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar MSS'de mikroglia aktivasyonunu indüklediğini, glial progenitor hücrelerin göçünü ve farklılaşmasını inhibe ettiğini ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğü için gerekli olan endotel bağlantıları bozduğunu göstermiştir. Aynı zamanda

alışmalar hasarlı nöronal bölgelerdeki strese yanıt olarak upregüle olup çok sayıda kronik ve yavaş ilerleyen nörolojik hastalıkta patolojiye ortak olabileceğini belirtmiştir [8].

Aynı zamanda Sema4D'nin apoptozu teşvik ederek oligodendrosit farklılaşmasının içsel bir inhibitör düzenleyicisi olarak hareket edebileceği ne sürülmektedir. Sema4D sinyallerinin Purkinje hücrelerinde miyelin-akson etkileşimini stabilize etmeye yardımcı olabileceği ve bunun da anormal akson büyümesini kısıtlamak için önemli olabileceği düşünülmektedir [6].

İmmün sistem üzerindeki etkileri: lenfoid hücrelerde fonksiyonu tanımlanan ilk semaforindir [125]. Aktif B hücreleri, T hücreleri, dentritik hücreler ve mast hücreleri tarafından eksprese edilir. B hücresinin proliferasyonunu artırmakta ve ömrünü uzatmaktadır. Sema4D eksikliği olan fareler, anormal B hücreleri ve değişmiş antikör tepkileri göstermektedirler [133].

4.5.4. Semaforin 7A

MSS'de, hem nöronal hem de glial hücrelerde eksprese edilir ve hasarlı bölgelerde glial skar oluşumunda önemli bir role sahiptir [6].

İnsanlarda Sema7A'yı da içeren 15q24 kromozomundaki mikrodelsyonlar otizm, gelişimsel gecikme ve somatosensoriyal işlevlerdeki anormallikler ile karakterize edilen bir sendromla ilişkili bulunmuştur. Bu veriler Sema7A'nın sinaptik devrelerin kurulmasına ve işlevsel olgunlaşmasına kritik katkıda bulunabileceğini göstermektedir [6].

Aynı zamanda Sema7A, GABAerjik nöronlarda ve GABAerjik sinapslarda yoğundur ve GABA nöron farklılaşmasını güçlü bir şekilde etkilemektedir [134].

İmmün sistem üzerindeki etkileri: lenfoid organlarda belirgin bir şekilde eksprese edilmektedir. Aynı zamanda monositlerde ve T-hücre bağımlı immün yanıtlarda da rol oynamaktadır. Monosit kemotaksisini indükler ve proinflamatuvar sitokin üretimini ve monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından süperoksit salınımını indükleyen bir molekül olarak da işlev görmektedir [135].

Merkezi sinir sisteminde çalışılmış semaforinlerin yapısal görevleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir [6].

Tablo 4.3. Merkezi sinir sisteminde çalışılmış semaforinlerin yapısal görevleri

SEMAFORİNLER	İŞLEVLERİ
SEMA3A	Visual kortekste plastisitenin kısıtlanması SVZ nörogenezinin inhibisyonu Acı tadı algılayan reseptör hücrelerinin spesifik re-innervasyonu GnRH nöronlarında akson büyümesinin kontrolü PNN'nin rijiditesinin düzenlenmesi
SEMA3F	Homeostatik sinaptik plastisite Hipokampal sinaptik iletim Npn-2: kortikostriatal devrenin bakımı ve işlevi
SEMA3G	Hipokampal sinaptik bağlantının sürdürülmesi ve korku anılarının saklanması
SEMA4C	Hipokampal sinaptik bağlantının sürdürülmesi ve korku anılarının saklanması
SEMA5A	Yetişkin hipokampal granül hücrelerinin olgunlaşmasının kontrolü
SEMA7A	Hipokampal nörogenezin inhibisyonu Tatlı tadı algılayan reseptör hücrelerinin spesifik re-innervasyonu Hipofiz devresinde GnRH salınımının kontrolü
SVZ: subventriküler zon, GnRH: gonadotropin salgılatıcı hormon, PNN: perinöronal ağ	

4.6. Semaforin 3A-4D-7A ve Netrin-1'in İlişkili Olduğu Hastalıklar

4.6.1. Multiple Skleroz (MS)

Semaforinler, akson rejenerasyonunun bilinen inhibitörleri olduklarından MS lezyonlarında, lezyonlu ama tam olarak bozulmamış nöronların yaralanmaya yanıt olarak bağlantılarını yeniden düzenleme girişimlerini engelleyebilirler. Sema3A ekspresyon seviyeleri de lezyon bölgesine yakın nöronlarda artmaktadır. Bu upregülasyonunun akson demiyelinizasyonunun bir sonucu veya aksonal hasara/dejenerasyona bir yanıt olabileceği düşünülmektedir [136]. Sema3A sinyalini inhibe eden bir peptit enjeksiyonunun, MS'li fare modellerinde miyelin iyileşmesini indükleyebileceği ve motor eksiklikleri iyileştirebileceği öne sürülmektedir [137].

Ayrıca artan Sema7A ekspresyonunun MS lezyonlarındaki inflamatuvar aktivite derecesi ile korele olduğu da bulunmuştur [135].

Sema 3A, Sema4A, Sema 4D, Sema6D ve Sema7A gibi semaforinlerin, MS'in hayvan modellerindeki bağışıklık tepkilerinde çok önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir [138].

İnsanlaştırılmış bir anti-Sema 4D monoklonal antikoru olan pepinemab'ın güvenlik ve etkinliğinin klinik değerlendirmesi, MS'li hastalarda tamamlanmış ve Faz I denemesi dâhil olmak üzere başlatılmıştır [139].

4.6.2. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

ALS hastalarının kortikal motor nöronlarında artmış Sema3A ekspresyonu gösterilmiştir. Sema3A'nın insan kortikal nöronlarının hücre sağkalımını azaltma ve aksine, insan spinal motor nöronlarının nöronal sağkalımını uyarma yeteneği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, bu proteinin ALS hastalarının korteksindeki nöronların kaybına katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir [6, 140].

4.6.3. Alzheimer (AD) ve Huntington Hastalığı (HD)

Sema3A'nın tau fosforilasyonunun hızlanmasına katkıda bulunabileceği ve nöral progenitör hücrelerin, duyuşal nöronların, serebellar granül hücrelerinin ve sempatik nöronların nörodejenerasyonunu ve apoptozunu doğrudan indükleyebileceği ve AD'deki nörodejenerasyonda doğrudan rol oynayabileceği belirtilmektedir [6]. Semaforin 3A'nın birikmesi, Afroamerikalılarda Alzheimer hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur [7].

Çalışmalarda hem HD hem de AD hastalarında hastalık ilerlemesi sırasında Sema 4D'nin ağırlıklı olarak nöronlarda upregüle edildiği belirtilmektedir [8]. İnsanlaştırılmış bir anti-Sema 4D monoklonal antikoru olan pepinemab'ın Huntington hastalığında tamamlanan Faz II çalışması ve Alzheimer hastalığında Faz I/II çalışmaları devam etmektedir [9].

Aynı zamanda Alzheimer hastalarında serum netrin-1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur [10].

4.6.4. Diğer İlişkili Hastalıklar

Rett sendromunu, gösteren fare modellerinde Sema 4D'nin nöronal upregülasyonu gösterilmektedir. Bu nedenle Sema 4D'yi bloke etmenin, glia ve nöronlar arasındaki dengeyi değiştirmek üzerinde ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün korunmasında etkisi bulunmaktadır [8].

Şizofreni hastalarının, serebellumunda ve prefrontal korteksinde Sema3A ekspresyonu, oldukça yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda prefrontal korteks bölgesinde Sema4D de artmış görülmüştür [6].

Omurilik yaralanmasından sonra bir aksonal büyüme inhibitörü olan Sema4D, oligodendrositlerde upregüle edilir. Bu nedenle, semaforinlerin nörolojik bozuklukların patolojisinde nöral rejenerasyonun inhibitörleri veya hızlandırıcıları olarak yer alıkları düşünülmektedir [138].

Özellikle, son çalışmalar, Parkinson hastalığı, ALS ve Alzheimer hastalığı dâhil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra *DEHB*, *Otizm spektrum bozukluğu* ve *Şizofreni* gibi gelişimsel nöropsikiyatrik bozukluklar için netrin-1 ve netrin reseptörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmleri tanımlamıştır [11].

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Örneklem

Araştırmamız; ‘Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ tarafından 11/05/2023 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: İ05-291-23) ve Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi’ne uygun olarak yürütülmüştür.

Etik kurul onayının alınmasının ardından Haziran 2023 ila Şubat 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvurup DEHB tanısı konulan ve belirlenen dâhil edilme kriterlerini karşılamakta olan, 6-12 yaş arası 48 çocuk DEHB grubu olarak; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş olan, tıbbi açıdan herhangi bir hastalığı bulunmayan ve çalışmaya katılmakta gönüllü olan, DSM-5 tanı kriterlerine göre başka herhangi bir psikiyatrik tanıyı karşılamayan ve kronik bir hastalığı bulunmayan, kontrol grubu için belirlenmiş dâhil edilme kriterlerini karşılayan 42 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmamıza dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılar ve ebeveynleri çalışmamız ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ebeveynlerden ve aynı zamanda 9 yaşını doldurmuş tüm çocuklardan onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu Ek-1’de gösterilmiştir.

Çalışmanın finansal desteği ‘Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ tarafından sağlanmıştır.

5.2. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlama Kriterleri

DEHB Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” tanısı alması
2. 6-12 yaş arasında olması
3. Tanı almış herhangi bir kronik veya alerjik-immünolojik hastalığa sahip olmaması
4. Düzeltilmemiş görme ve/veya işitme kusurunun olmaması

5. Okuma-yazma biliyor olması
6. Eşlik eden kronik tıbbi, alerjik-immünolojik, nörolojik veya psikiyatrik alanda herhangi bir bozukluğa yönelik ilaç tedavisi almıyor olması
7. Son bir ay içinde enfeksiyon temelli bir hastalık geçirmemiş olması
8. Komorbid klinik psikiyatrik bozukluğun eşlik etmemesi
9. Çalışmamıza katılmak için gönüllü olması

DEHB Grubunun Dışlama Kriterleri:

1. Çalışmaya gönüllü olmaması
2. Çocuğun okuma yazma bilmemesi
3. Bilinen başka psikiyatrik veya tıbbi hastalığın olması
4. Düzenli ilaç kullanımının olması
5. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
6. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre klinik psikopatolojinin bulunmaması
2. 6-12 yaş arasında olması
3. Tanı almış herhangi bir kronik veya alerjik-immünolojik hastalığa sahip olmaması
4. Düzeltilmemiş görme ve/veya işitme kusurunun olmaması
5. Okuma-yazma biliyor olması
6. Eşlik eden kronik tıbbi, alerjik-immünolojik, nörolojik veya psikiyatrik alanda herhangi bir bozukluğa yönelik ilaç tedavisi almıyor olması
7. Son bir ay içinde enfeksiyon temelli bir hastalık geçirmemiş olması
8. Komorbid klinik psikiyatrik bozukluğun eşlik etmemesi
9. Çalışmamıza katılmak için gönüllü olması

Kontrol Grubunun Dışlama Kriterleri:

1. 6-12 yaş aralığında olmaması
2. Çalışmaya gönüllü olmaması

3. Çocuğun okuma yazma bilmemesi
4. Bilinen başka tıbbi, psikiyatrik, nörolojik veya alerjik-immünolojik bozukluğa yönelik ilaç kullanımının olması
5. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
6. Bakım veren ebeveyn veya ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi

5.3. Örneklem Büyüklüğü

Literatürde çalışmamıza benzer bir araştırmaya rastlanmadığından dolayı örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde Cohen (1988) tarafından önerilen etki büyüklükleri göz önüne alınmıştır. Etki büyüklüğü=0.8, tip 1 hata=0,05 ve istatistiksel güç=%95 ile her bir grupta 42 olmak üzere toplam 84 katılımcı örnek genişliğini oluşturmaktadır [141].

5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci

Polikliniğimize başvuran ve DEHB tanısı alan ya da kontrol grubu için dâhil edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan aynı zamanda çalışmaya katılmak için onamı alınan tüm çocuklar “Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli–DSM–5–Türkçe” görüşmesi ile araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sonrası tüm çocuklara “Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği” verilerek anksiyete ve depresyon puanları taranmıştır. Ayrıca DEHB grubunu oluşturan tüm çocukların zeka puanları WISC-4 ile değerlendirilmiştir.

DEHB grubu katılımcıların ebeveynlerine; 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği, Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu, 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi formu, Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu, Sosyal Cevaplılık Ölçeği ve Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri verilmiştir.

Kontrol grubu katılımcıların ebeveynlerine; 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği, Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu,

Sosyal Cevaplılık Ölçeği ve Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri verilmiştir.

Psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmelerin ardından her çocuğun, 8 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde anabilim dalı hemşiremiz tarafından kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 5-10 mL periferik kan örneği alınarak biyokimyasal analiz için Ankara Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına uygun koşullarda transfer edilmiştir. Alınan numuneler, 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dk santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak biyokimyasal analize kadar -80°C’de eppendorf tüplerde saklanmıştır.

5.5. Veri Toplama Yöntemleri

5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik verileri tarafımızca oluşturulan sosyodemografik veri formu ile araştırmacı tarafından ebeveyne sorularak kaydedilmiştir.

Formda; çocukların yaşı, boyu, kilosu, doğum tarihi, cinsiyeti, geçmiş psikiyatri başvuru öyküsü, geçmiş tıbbi hastalık öyküsü, anne-babanın yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, psikiyatrik ve tıbbi hastalık geçmişi, aile yapısı, A-B arasındaki akrabalığın varlığı, ailenin gelir düzeyi, ailede tıbbi ve/veya psikiyatrik hastalık öyküsü ve psikiyatrik ilaç kullanımı ile ilgili genel bilgiler yer almaktadır. Araştırmamızda kullandığımız sosyodemografik veri formu Ek-2’de sunulmuştur.

5.5.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli–DSM–5–Türkçe (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS Lifetime Version (K-SADS-PL))

Kaufman ve ark. (1997) tarafından geliştirilen ve 2016 yılında DSM-V tanı ölçütlerine göre güncellenen Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, DSM-III ve DSM-IV tanı kriterlerine göre çocuk ve ergenlerin geçmiş ve güncel psikopatolojilerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir [142, 143]. Görüşme formu 3 kısımdan oluşmaktadır. Görüşmenin yapılandırılmamış olan birinci kısmında çocuğun ve ailesinin sosyodemografik

özellikleri, yakınmaları, evdeki ve okuldaki işlevselliği, tıbbi durumu ve gelişim öyküsü ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci kısımda 200’den fazla özgül belirtiyi hem geçmiş hem de şu an (son iki ay) için değerlendirmeyi amaçlayan tarama soruları bulunmaktadır. Üçüncü kısım ise DSM-V tanılarını doğrulamak amacıyla gerçekleştirilen değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşmaktadır. Görüşmenin sonunda her bir bilgi kaynağından elde edilen bilgiler ayrı ayrı ve klinisyenin gözlemleriyle birlikte birleştirilerek puanlanır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2019 yılında Ünal ve ark. tarafından yapılmıştır [144].

5.5.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu (CEDÖ-YU)

CEDÖ-YU, toplamda 80 maddeden oluşan ve ebeveyn tarafından doldurulan bir ankettir. Sosyal problemler, kaygı-utangaçlık, psikosomatik yakınmalar, bilişsel problemler/dikkatsizlik, karşı gelme, hiperaktivite, mükemmeliyetçilik ve DSM-IV’e dayalı hiperaktivite, dikkat eksikliği ve impulsivite alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Maddeler aileler tarafından dörtlü likert skalası üzerinden işaretlenir. “Her zaman”, “sıklıkla”, “nadiren” ve “hiçbir zaman” seçeneklerinin puanları sırasıyla “3”, “2”, “1” ve “0” olarak belirlenmiştir. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [145].

5.5.4. Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu (CÖDÖ-YU)

Kaygı-Utangaçlık, Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik, Karşı Gelme, Hiperaktivite, Sosyal Problemler ve Mükemmeliyetçilik olmak üzere altı alt ölçek ve üç yardımcı ölçekten oluşur. Maddeler dörtlü likert tipinde öğretmenler tarafından yanıtlanmaktadır [146]. Ölçek toplamda 59 maddeden oluşmaktadır ve uzun formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [147].

5.5.5. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behaviour Checklist: CBCL/6–18)

Çocuğun davranış ve duygusal alandaki problemlerini tanımlamayı amaçlayan 113 maddeden oluşan ölçek Achenbach tarafından geliştirilmiştir. Bakım veren tarafından doldurulmakta ve üçlü likert tipinde değerlendirilmektedir [148]. İçerik alanı ve dışı atım alanı olarak iki ana alt başlıktan oluşmaktadır. Dış atım alanı saldırgan davranışlar ve kurallara karşı gelme alt testlerini içerirken; iç atım alanı anksiyete/depresyon, sosyal iç dönüklük/depresyon ve somatik yakınmalar alt testlerinden oluşmaktadır. Bu alanlara ek olarak ayrı bir toplam problem alanı tanımlanmış olup bu alan dikkat sorunları, sosyal

sorunlar ve düşünce sorunları alt testlerini kapsamaktadır. Semptomlar görülme sıklığına göre 0,1 ve 2 puan olarak puanlanmaktadır. Ölçek, 1995 yılında Erol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile Türkçeye kazandırılmıştır [149].

5.5.6. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu (CBCL-TRE, ÖBF/6-18)

Achenbach tarafından 1991 yılında 6-18 yaş grubu öğrencilerin sorun davranışlarını ve okuldaki uyum becerilerini öğretmenlerinden edinilen bilgiler aracılığıyla değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiştir [150]. Ölçek, Erol ve ark. tarafından 1995 yılında Türkçeye kazandırılmıştır. İlk bölüm olan uyum bölümü okul ve öğrenciyle ilgili, uygun davranışlar, okul başarısı, çalışma, öğrenme ve mutluluğa yönelik alt testlerden oluşmaktadır ve bölüm sonunda bir uyum puanı hesaplanmaktadır. Ölçekteki ikinci bölüm, okulda sorun olabilecek davranışları sorgulamaktadır. Sonucunda içe ve dışa atım olarak iki ayrı davranış puanı belirlenir. Dışa atım grubu; saldırgan davranışlar ve suça yönelik davranışları içerirken içe atım grubu; sosyal içe dönüklük, somatik yakınmalar, depresyon/anksiyete alt testlerinin toplamından hesaplanmaktadır. Bunlarla birlikte her iki gruba da dâhil olamayan düşünce ve dikkat sorunları ve sosyal sorunlar da ölçekte yer bulmaktadır. Tüm elde edilen alt testlerdeki puanların toplamından bir problem puanı hesaplanmaktadır [149].

5.5.7. Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebeveyn formu (YİYDDE) (Behavioral Rating Inventory of Executive Functions: BRIEF)

YİYDDE, 2000 yılında Gioia ve arkadaşlarının geliştirdiği bir ölçektir [151, 152]. 5-18 yaş aralığındaki nörogelişimsel bozukluğu olan veya sağlıklı çocuk ve ergenlerin davranışlarını, yönetici işlevleri dikkate alarak değerlendiren bir ölçektir. Ebeveyn tarafından doldurulan 86 sorudan oluşmaktadır ve 8 alt başlıkta incelenmektedir. Daha yüksek puanlar, yönetici işlev bozukluklarının daha şiddetli olduğunu göstermektedir. BRIEF'in Türk kültüründeki geçerliliği Erdoğan Bakar ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan çalışmada araştırılmıştır [153]. Psikometrik özellikleri Karakaş ve Doğutepe Dinçer (2011a ve b)'de ayrıntılı olarak sunulmuştur [154, 155].

5.5.8. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) (Social Responsiveness Scale-SRS)

Constantino tarafından ilk olarak 2000 yılında “Sosyal Karşılıklılık Ölçeği” adıyla geliştirilen ölçeğin adı sonradan “Sosyal Cevaplılık Ölçeği” olarak değiştirilmiştir [156]. Constantino (2003), ölçeğin otizm benzeri bir dizi semptomu değerlendirmek için

kullanılabileceğini belirtmiş ve çalışmasında ölçeğin yüksek geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğunu bulmuştur. Ayrıca, Otizm Tanı Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş Şekli (ADI-R) ile konulan otizm tanısı ile ölçek arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir [157]. Ölçek, dilin sosyal kullanımı ile ilgili 6, patognomonik olabilecek otistik davranışlar ile ilgili 20 ve ebeveynin gözlemleyebileceği karşılıklı sosyal davranışlar ile ilgili 39 olmak üzere toplam 65 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten elde edilen puan arttıkça sosyal bozulmanın ciddiyeti de artmaktadır. Kesim değeri puanı '60' olarak belirlenmiştir. [158].

SCÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini içeren yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Ünal ve arkadaşları tarafından daha önce okul çağı çocuklarında yapılan büyük örneklemli bir çalışmada ölçek kullanılmış ve iç tutarlılığı (Cronbach's alpha) 0,86 olarak saptanmıştır. Türkçe formunun 6 ay sonra yapılan değerlendirmesinden elde edilen sonuçlara dayanarak test-tekrar test güvenilirliği yüksek bulunmuştur ($p<0,01$, Pearson's $r=0,53$) [158].

5.5.9. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖY)

Chorpita ve ark. tarafından, çocuk ve ergen yaş grubundaki anksiyete ve depresyon semptomlarını DSM-IV'e dayalı olarak ölçmek için geliştirilmiş ve okuma yazma bilen çocuklar tarafından toplam 47 maddenin doldurulduğu ve bu maddelerin 4'lü likert tipinde puanlandığı bir ölçektir [159]. Alt ölçekler yaygın kaygı bozukluğunu değerlendiren 6 madde, sosyal kaygı bozukluğunu değerlendiren 7 madde, sosyal fobiyi değerlendiren 9 madde, panik bozukluğu değerlendiren 9 madde, obsesif kompulsif bozukluğu değerlendiren 6 madde ve majör depresif bozukluğu değerlendiren 10 maddeden oluşmaktadır. 2017 yılında yaptıkları geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ile Görmez ve arkadaşları tarafından ülkemize kazandırılmıştır [160].

5.5.10. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV)(WISC-4)

WÇZÖ-IV, 2003 yılında ABD'de 2200 çocuktan veri toplanarak geliştirilmiştir [161]. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması Öktem ve arkadaşları tarafından çeşitli TÜBİTAK projeleri kapsamında yapılmış olup tüm telif hakları 2008 yılında Türk Psikologlar Derneği tarafından alınmıştır [162].

Psikometrik değerlendirme, dört adet birleşik kümeden ve bu kümelerin temel ve yedek alt testlerinden oluşmaktadır. Sözel kavrama değerlendirmesi şu testleri içermektedir; sözcük

dağarcığı, benzerlikler ve kavrama temel alt testleri ve sözcük bulma ve genel bilgi yedek alt-testleri. Algısal akıl yürütme değerlendirmesi şu testleri içermektedir; resim kavramları, küplerle desen, mantık yürütme kareleri temel alt testleri ve resim tamamlama yedek alt testi. Çalışma belleği değerlendirmesi şu testleri içermektedir; harf-rakam dizisi ve sayı dizisi temel alt testleri ve aritmetik yedek alt testi. İşleme hızı değerlendirmesi şu testleri içermektedir; simge arama ve şifre temel alt testleri ve çiz-çıkartma yedek alt testi.

Bu çalışmada WÇZÖ-4 değerlendirmesini kullanmaktaki amacımız, DEHB tanısını karşılayan çocukların bilişsel kapasitelerini değerlendirmek ve ek bilişsel karıştırıcı semptomları ortadan kaldırmaktır.

5.5.11. Biyokimyasal Ölçümler

Katılımcılardan alınan kan örnekleri 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar ELISA kitleri ile analiz edilene kadar -80 °C' de muhafaza edilmiştir. Çalışma öncesi -80°C'de saklanan serum örneklerinin ve 2-8 °C'de saklanan ELISA kitlerinin ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Semaforin 3A-4D-7A ve Netrin-1 serum seviyeleri, enzim bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) tekniği ile belirlendi. Semaforin 3A serum konsantrasyonu İnsan SEMA3A ELISA kitleri, Semaforin 4D serum konsantrasyonu İnsan SEMA 4D ELISA kitleri, Semaforin 7A serum konsantrasyonu İnsan SEMA4D ELISA kitleri, Semaforin 7A serum konsantrasyonu İnsan SEMA7A kitleri ve serum Netrin 1 serum konsantrasyonu İnsan NTN1 ELISA kitleri ile analiz edildiler. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir.

5.5.11.1. Serum NLR Oranının Ölçülmesi

Yapılan çalışmalara göre Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve Monosit-Lenfosit Oranı (MLR) sistemik inflamasyonun nispeten stabil biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır [163]. Psikiyatrik bozukluklarda inflamasyona olan ilginin artması ve bu kolaylıkla elde edilebilen inflamatuvar yanıtı yansıtan oranların varlığı, nöropsikiyatrik bozukluklarda NLR, PLR ve MLR'yi araştıran çalışmaların yapılmasına neden olmuştur [163]. Bu sebeple bu belirteçler psikiyatrik bozukluklarla ilgili çalışmalarda da kapsamlı bir şekilde incelenmiştir [164]. Çalışmamızda inflamasyonu dışlamak amacıyla NLR oranı kullanıldı. Hastaların tam kan değerlerinden bu oran elde edildi.

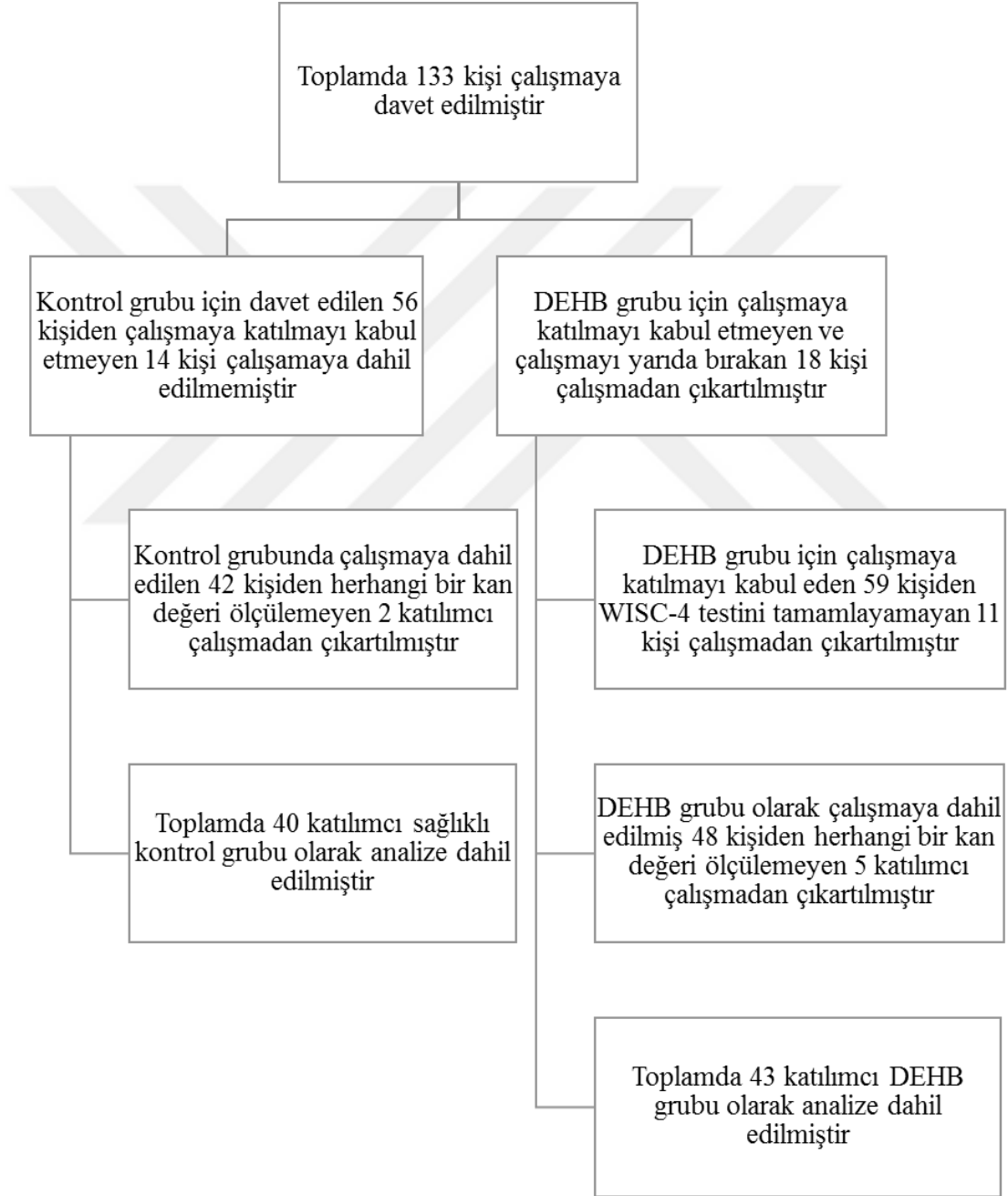
5.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS 25.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Demografik verilerin eldesinde tanımlayıcı analizler, kategorik verilerin iki grup arasındaki ilişkisini incelemek için kıkare testi kullanıldı. İki grup arasında belirteçlerin ve ölçek puanlarının karşılaştırılmasında örneklem normal dağılım varsayımlarını karşılıyor ise t testi, karşılamıyor ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasında belirteçleri etkileyecek potansiyel psikiyatrik karıştırıcıların etkisini analiz etmek için bu değişkenler (anksiyete ve depresyon puanları) ANCOVA analizi ile co-varyant olarak alındı. Ölçek puanları ile belirteçlerin serum düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizlerde anlamlılık için $p < 0.05$ alındı.



6. BULGULAR

Çalışmamıza 6-12 yaş arası sağlıklı kontrol grubu için 42, DEHB grubu için 48 katılımcı dâhil edilmiştir. Herhangi bir kan değeri ölçülemeyen 7 katılımcı analizden çıkartılmış ve sağlıklı kontrol grubu için 40, DEHB grubu için 43 katılımcı analize dâhil edilmiştir.



Şekil 6.1. Araştırmamıza dâhil edilen katılımcılar

6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Araştırmamıza dâhil edilen DEHB grubundaki katılımcıların %58,1'i (n=25) erkek, %41,9'u (n=18) kız; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların %55'i (n=22) erkek, %45'i (n=18) kızdır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,773). Grupların cinsiyet dağılımları Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. DEHB ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımları

		DEHB	Kontrol	x ²	p
		N=43 N(%)	N=40 N(%)		
Cinsiyet	Kız	18 (41,9)	18 (45)	0,083	p= 0,773
	Erkek	25 (58,1)	22 (55)		

DEHB grubunun yaş ortalaması 8,34±1,53 yıl kontrol grubunun yaş ortalaması 8,85±1,64 yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,150). Gruplar arası yaş dağılımları Tablo 6.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. DEHB ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımları

		DEHB	Kontrol	p
		N=43	N=40	
		Ort±SS	Ort±SS	p
Yaş		8,34±1,53	8,85±1,642	

Her iki grup arasında anne ve baba yaşları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Grupların Anne ve Baba Yaşına Göre Dağılımları

		DEHB	Kontrol	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Anne yaş		38,86±5,65	37,28±4,56	p= 0,171
Baba yaş		41,93±6,07	40,60±5,81	p= 0,315

DEHB grubunun ebeveynlerinin %76,7'si (n=33) evli, %20,9'u (n=9) boşanmıştır. Sağlıklı grubunun ebeveynlerinin ise %87,5'i (n=35) evli, %10'u (n=4) boşanmıştır. Aynı zamanda DEHB grubunun %2,3'ü (n=1) ve sağlıklı kontrol grubunun %2,5'i (n=1) ebeveynlerinden birini kaybetmiş olup diğer ebeveyni ile yaşamaktadır. Gruplar arasında aile yapısı (p=0,391) ve gelir dağılımı (p=0,330) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Aile yapısı ve aile gelir durumunun gruplar arası dağılımları

		DEHB	Kontrol	x ²	p
		N=43	N=40		
		N(%)	N(%)		
Anne-baba birlikteliği	Evli	33 (%76,7)	35 (%87,5)	1,876	p=0,391
	Boşanmış	9 (20,9%)	4 (%10)		
	Ebeveynlerden biri vefat etmiş	1 (%2,3)	1 (%2,5)		
Gelir durumu (aylık kazanç)	8500 TL altı	0	0	2,220	p=0,330
	8.500-15.000 TL arası	6(%46,2)	7(%53,8)		
	15.000-30.000 TL arası	22(%61,1)	14(%38,9)		
	30.000 TL üstü	15(%44,1)	19(%55,9)		

Her iki grup için anne ve babanın eğitim durumu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Anne ve babanın eğitim durumlarının gruplar arası dağılımı

		DEHB	Kontrol	x ²	p
		N=43	N=39		
		N(%)	N(%)		
Annenin eğitim durumu	İlkokul	2 (4,7%)	0	6,836	p= 0,145
	Ortaokul	7 (16,3%)	4 (%10,3)		
	Lise	21 (48,8%)	13 (%33,3)		
	Önlisans	3 (%7)	5 (%12,8)		
	Lisans/Lisansüstü	10 (%23,3)	17 (%43,6)		
		DEHB	Kontrol	x ²	p
		N=42	N=40		
		N(%)	N(%)		
Babanın eğitim durumu	İlkokul	2 (%4,8)	2 (%5)	7,184	p= 0,126
	Ortaokul	5 (%11,9)	5 (%12,5)		
	Lise	23 (%54,8)	11 (%27,5)		
	Önlisans	2 (%4,8)	3 (%7,5)		
	Lisans/Lisansüstü	10 (%23,8)	19 (%47,5)		

Annede herhangi bir psikiyatrik hastalık görülme oranı DEHB grubunda %16,3 (n=7), kontrol grubunda %12,8 (n=5); babada herhangi bir psikiyatrik hastalık görülme oranı ise DEHB grubunda %4,8 (n=2), kontrol grubunda %5 (n=2) olarak saptanmıştır.

DEHB grubunda anneler psikiyatrik bozukluklar açısından incelendiğinde, 1’inde ‘Majör Depresif Bozukluk’, 1’inde ‘Bipolar Duygudurum Bozukluğu’, 2’sinde ‘Anksiyete Bozukluğu’, 1’inde ‘Obsesif Kompulsif Bozukluk’, 1’inde ‘Panik Bozukluk’ ve 1’inde ise ‘İnsomnia’ öyküsünün varlığı tespit edilmiştir. Babaların ise 1’inde alkol kötüye kullanımı ve 1’inde ise ‘Anksiyete Bozukluğu’ öyküsü olduğu tespit edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunda anneler psikiyatrik bozukluklar açısından incelendiğinde 4’ünde ‘Anksiyete Bozukluğu’ öyküsü tespit edilmiş olup 1’inde ise tanı belirsizdi. Babaların ise 1’inde ‘Bipolar Duygudurum Bozukluğu’ ve 1’inde ‘Majör Depresif Bozukluk’ öyküsü olduğu tespit edilmiştir.

Her iki grup arasında da hem anne hem de babada psikiyatrik ve tıbbi hastalık varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Anne ve babanın psikiyatrik durumunun gruplar arası dağılımı

		DEHB	Kontrol	χ^2	p
		N (%)	N (%)		
Anne	Psikiyatrik hastalık var	7 (%16,3)	5 (%12,8)	0,196	p=0,658
	Psikiyatrik hastalık yok	36 (%83,7)	34 (%87,2)		
Baba	Psikiyatrik hastalık var	2 (%4,8)	2 (%5)	0,003	p=0,960
	Psikiyatrik hastalık yok	40 (%95,2)	38 (%95)		
Anne	Tıbbi hastalık var	9 (%21,4)	7 (%18,4)	0,113	p=0,737
	Tıbbi hastalık yok	33 (%78,6)	31 (%81,6)		
Baba	Tıbbi hastalık var	8 (%20)	6 (%14,3)	0,473	p=0,492
	Tıbbi hastalık yok	32 (%80)	36 (%85,7)		

6.2. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Yapılan analizlere göre Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği alt boyutlarından ‘Karşı Gelme’ skoru DEHB grubu için ortalama $9,84 \pm 6,24$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,77 \pm 3,47$; ‘Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik’ skoru DEHB grubu için ortalama $14,05 \pm 8,60$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,46 \pm 3,91$; ‘Hiperaktivite’ skoru DEHB

grubu için ortalama $9,83 \pm 7,41$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $2,12 \pm 2,51$; ‘Kaygı-Utangaçlık’ skoru DEHB grubu için ortalama $5,94 \pm 4,37$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,07 \pm 3,13$; ‘Mükemmeliyetçilik’ skoru DEHB grubu için ortalama $4,19 \pm 3,56$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,10 \pm 2,75$; ‘Sosyal Problemler’ skoru DEHB grubu için ortalama $2,50 \pm 3,40$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $0,67 \pm 1,07$; ‘Psikosomatik’ skoru DEHB grubu için ortalama $2,72 \pm 3,07$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $0,85 \pm 1,16$; ‘DEHB indeksi’ DEHB grubu için ortalama $16,86 \pm 8,70$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $4,10 \pm 4,48$; ‘Conners Global İndeks- Huzursuzluk İmpulsivite’ skoru DEHB grubu için ortalama $7,78 \pm 4,47$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $1,67 \pm 1,78$; ‘Conners Global İndeks-Duygusal Değişkenlik’ skoru DEHB grubu için ortalama $3,10 \pm 2,03$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $0,67 \pm 0,91$; ‘Conners Global İndeks-Toplam’ skoru DEHB grubu için ortalama $10,89 \pm 6,05$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $2,35 \pm 2,13$; ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik’ skoru DEHB grubu için ortalama $11,51 \pm 7,17$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $2,52 \pm 3,44$; ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite-Dürtüsellik Alt Ölçeği’ skoru DEHB grubu için ortalama $10,91 \pm 5,94$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,00 \pm 2,50$ ve ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam’ skoru DEHB grubu için ortalama $21,05 \pm 11,98$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $5,25 \pm 4,92$ olarak hesaplanmıştır.

Her iki grup arasında Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği alt skorları arasında mükemmeliyetçilik skoru hariç ($p=0,140$) diğer tüm alt ölçek skorları sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (psikosomatik alt ölçek skoru $p=0,003$, diğer alt ölçekler için $p<0,001$). Conners Anababa Derecelendirme ölçeği skorları ortalamaları ve gruplar arası farkları tablo 6.7’de gösterilmiştir.

Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği alt skorları DEHB grubunda ‘Karşı Gelme’ skoru ortalama $4,05 \pm 4,07$; ‘Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik’ skoru ortalama $6,80 \pm 5,10$; ‘Hiperaktivite’ skoru ortalama $7,19 \pm 4,83$; ‘Kaygı-Utangaçlık’ skoru ortalama $1,52 \pm 2,24$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $5,36 \pm 3,24$; ‘Mükemmeliyetçilik’ skoru ortalama $1,52 \pm 2,24$; ‘Sosyal Problemler’ skoru ortalama $4,77 \pm 4,25$; ‘DEHB indeksi-Dikkatsizlik’ ortalama $8,88 \pm 5,18$; ‘DEHB indeksi-Hiperktivite’ skoru ortalama $5,50 \pm 4,13$; ‘Conners Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsitivite’ skoru ortalama $6,51 \pm 3,62$; ‘Conners Global İndeks-Duygusal Değişkenlik’ skoru ortalama $4,16 \pm 3,34$, ‘Conners Global İndeks-Toplam’ ortalama $10,80 \pm 6,06$; ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik’ skoru ortalama $11,97 \pm 7,39$; ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite-Dürtüsellik Alt Ölçeği’ skoru ortalama

10,41±7,39 ve ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam’ skoru ortalama 22,45±12,06 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6.7. Conners Anababa ölçeği skorları ve gruplar arası karşılaştırılması

Conners Anababa Derecelendirme ölçeği alt ölçek puanları	DEHB	Kontrol	t	p
	N=43	N=40		
	Ort±SS	Ort±SS		
Karşı Gelme	9,84±6,24	3,77±3,47	-5,261	p<0,001
Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik	14,05±8,60	3,46±3,91	-6,846	p<0,001
Hiperaktivite	9,83±7,41	2,12±2,51	-6,019	p<0,001
Kaygı -utangaçlık	5,94±4,37	3,07±3,13	-3,286	p<0,001
Mükemmeliyetçilik	4,19±3,56	3,10±2,75	-1,491	p=0,140
Sosyal Problemler	2,50±3,40	0,67±1,07	-3,157	p=0,003
Psikosomatik	2,72±3,07	0,85±1,16	-3,436	p<0,001
DEHB İndeksi	16,86±8,70	4,10±4,48	-7,988	p<0,001
Conners Global İndeks- Huzursuzluk-İmpulsivite	7,78±4,47	1,67±1,78	-7,851	p<0,001
Conners Global İndeks- Duygusal Değişkenlik	3,10±2,03	0,67±0,91	-6,734	p<0,001
Conners Global İndeks- Toplam	10,89±6,05	2,35±2,13	-8,226	p<0,001
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik	11,51±7,17	2,52±3,44	-6,914	p<0,001
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite- Dürtüsellik Alt Ölçeği	10,91±5,94	3,00±2,50	-7,416	p<0,001
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam	21,05±11,98	5,25±4,92	-7283	p<0,001

CBCL ebeveyn ölçeği alt boyutlarından ‘Anksiyete/Depresyon’ skoru DEHB grubu için ortalama 4,71±3,04, kontrol grubu için ortalama 2,38±2,09; ‘Sosyal İçer Dönüklük’ skoru DEHB grubu için ortalama 2,45±2,29 kontrol grubu için ortalama 1,24±1,23; ‘Somatik Yakınmalar’ skoru DEHB grubu için ortalama 2,47±2,78 kontrol grubu için ortalama 1,12±1,43; ‘Sosyal Sorunlar’ skoru DEHB grubu için ortalama 4,60±3,37 kontrol grubu için ortalama 1,93±1,54; ‘Düşünce Sorunları’ skoru DEHB grubu için ortalama 2,62±2,54 kontrol grubu için ortalama 1,04±1,31; ‘Dikkat Sorunları’ skoru DEHB grubu için ortalama 7,82±3,82 kontrol grubu için ortalama 2,30±2,36; ‘Kurallara Karşı Gelme’ skoru DEHB grubu için ortalama 2,63±1,78 kontrol grubu için ortalama 0,84±1,09; ‘Saldırgan Davranışlar’

skoru DEHB grubu için ortalama $8,11 \pm 5,59$ kontrol grubu için ortalama $2,35 \pm 2,54$; ‘İçe Yönelim’ skoru DEHB grubu için ortalama $9,65 \pm 6,79$ kontrol grubu için ortalama $4,75 \pm 3,52$ ve ‘Dışa Yönelim’ skoru DEHB grubu için ortalama $10,74 \pm 7,00$ kontrol grubu için ortalama $3,20 \pm 3,17$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında tüm alt boyutlar DEHB grubu için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. CBCL skorları ve gruplar arası karşılaştırılması

CBCL ebeveyn formu alt ölçek puanları	DEHB	Kontrol	t	p
	N=43	N=40		
	Ort±SS	Ort±SS		
Anksiyete/Depresyon	4,71±3,04	2,38±2,09	-4,079	p<0,001
Sosyal İçe Dönüklük	2,45±2,29	1,24±1,23	-3,027	p=0,004
Somatik Yakınmalar	2,47±2,78	1,12±1,43	-2,819	p=0,007
Sosyal Sorunlar	4,60±3,37	1,93±1,54	-4,699	p<0,001
Düşünce Sorunları	2,62±2,54	1,04±1,31	-3,587	p=0,001
Dikkat Sorunları	7,82±3,82	2,30±2,36	-7,959	p<0,001
Kurallara Karşı Gelme	2,63±1,78	0,84±1,09	-5,542	p<0,001
Saldırgan Davranışlar	8,11±5,59	2,35±2,54	-6,101	p<0,001
İçe Yönelim	9,65±6,79	4,75±3,52	-4,159	p<0,001
Dışa Yönelim	10,74±7,00	3,20±3,17	-6,387	p<0,001

CBCL Öğretmen Bilgi Formu alt boyutlarına bakıldığında DEHB grubunda ‘Anksiyete/Depresyon’ skoru ortalama $3,34 \pm 3,00$; ‘Sosyal İçe Dönüklük’ skoru ortalama $3,34 \pm 3,00$; ‘Somatik Yakınmalar’ skoru ortalama $0,39 \pm 0,70$; ‘Sosyal Sorunlar’ skoru ortalama $4,16 \pm 2,83$; ‘Düşünce Sorunları’ skoru ortalama $1,24,62 \pm 1,67$; ‘Dikkat Sorunları’ skoru ortalama $19,57 \pm 9,30$; ‘Kurallara Karşı Gelme’ skoru ortalama $2,28 \pm 2,90$; ‘Saldırgan Davranışlar’ skoru ortalama $9,69 \pm 7,03$; ‘İçe Yönelim’ skoru ortalama $7,07 \pm 6,28$ ve ‘Dışa Yönelim’ skoru ortalama $11,97 \pm 9,30$ olarak bulunmuştur.

Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri (YİYDDE) ebeveyn formu alt boyutlarına bakıldığında ‘Bastırma’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $12,24 \pm 6,39$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,64 \pm 3,24$; ‘Set Değiştirme’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $7,64 \pm 3,82$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,60 \pm 2,40$; ‘Duygusal Kontrol’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $9,32 \pm 4,16$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $4,45 \pm 2,94$; ‘Başlatma’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $7,25 \pm 3,17$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,32 \pm 1,89$; ‘Çalışma Belleği’ alt ölçek skoru

DEHB grubu için ortalama $10,87 \pm 5,23$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,90 \pm 3,11$; ‘Planlama/ Organize Etme’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $14,14 \pm 6,95$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $5,42 \pm 4,11$; ‘Düzenli Olma’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $7,78 \pm 4,22$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $4,00 \pm 3,42$; ‘İzleme’ alt ölçek skoru ortalama DEHB grubu için $8,11 \pm 3,57$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $3,35 \pm 2,45$; ‘Davranış Düzenleme İndeksi’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $29,21 \pm 12,65$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $11,69 \pm 6,43$; ‘Üstbiliş İndeksi’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $48,17 \pm 20,82$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $20,00 \pm 12,45$ ve ‘Global Yönetici Puanı’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama $77,39 \pm 32,37$, sağlıklı kontrol grubu için ortalama $31,69 \pm 17,16$ olarak bulunmuştur. YİYDDE ebeveyn formu alt ölçek skorlarının hepsi sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. YİYDDE Ebeveyn Ölçeği skorları ve gruplar arası karşılaştırılması

YİYDDE ebeveyn formu alt ölçek puanları	DEHB	Kontrol	t	p
	N=43	N=40		
	Ort±SS	Ort±SS		
Bastırma (Inhibit)	12,24±6,39	3,64±3,24	-7,805	p<0,001
Set Değiştirme (Shift)	7,64±3,82	3,60±2,40	-5,813	p<0,001
Duygusal Kontrol (Emotional Control)	9,32±4,16	4,45±2,94	-6,191	p<0,001
Başlatma (Initiative)	7,25±3,17	3,32±1,89	-6,912	p<0,001
Çalışma Belleği (Working Memory)	10,87±5,23	3,90±3,11	-7,431	p<0,001
Planlama/ Organize Etme (Plan/Organize)	14,14±6,95	5,42±4,11	-7,007	p<0,001
Düzenli Olma (Organization of Materials)	7,78±4,22	4,00±3,42	-4,457	p<0,001
İzleme (Monitor)	8,11±3,57	3,35±2,45	-7,124	p<0,001
Davranış Düzenleme İndeksi	29,21±12,65	11,69±6,43	-8,037	p<0,001
Üstbiliş İndeksi	48,17±20,82	20,00±12,45	-7,541	p<0,001
Global Yönetici Puanı	77,39±32,37	31,69±17,16	-8,111	p<0,001

Sosyal cevaplılık ölçeği toplam puanı DEHB grubunda ortalama $51,44 \pm 17,35$, sağlıklı kontrol grubunda ortalama $33,78 \pm 16,23$ olarak hesaplanmıştır. DEHB grubunda sosyal cevaplılık ölçeği toplam puanı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Sosyal Cevaplılık Ölçeği puanı ve gruplar arası karşılaştırılması

	DEHB	Kontrol	t	p
	N=43	N=40		
	Ort±SS	Ort±SS		
Sosyal Cevaplılık Ölçeği Toplam Puanı	51,44±17,35	33,78±16,23	-4,780	p<0,001

Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖY) puanları alt ölçek skorları ‘Sosyal Fobi’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 7,88±4,67, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 6,77±4,45; ‘Panik Bozukluk’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 4,46±3,76, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 2,92±2,57; ‘Majör Depresyon’ alt ölçek skoru ortalama DEHB grubu için 5,99±4,06, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 3,56±3,33; ‘Ayrılık Kaygısı Bozukluğu’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 5,78±2,99, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 4,28±3,24; ‘Yaygın Anksiyete Bozukluğu’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 5,10±2,86, sağlıklı kontrol grubu için ortalama; ‘Obsesif Kompulsif Bozukluk’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 4,56±2,83, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 4,05±3,65; ‘Toplam Anksiyete Puanı’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 27,81±12,54, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 23,20±12,34 ve ‘Toplam İnternalizan Bozukluk Puanı’ alt ölçek skoru DEHB grubu için ortalama 33,81±15,85, sağlıklı kontrol grubu için ortalama 26,77±14,72 olarak bulunmuştur. Alt ölçek skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında panik bozukluk alt ölçek skoru (p=0,031), majör depresyon alt ölçek skoru (p=0,004), ayrılık kaygısı bozukluğu alt ölçek skoru (p=0,031) ve toplam internalizan bozukluk alt ölçek skorları (p=0,039) DEHB grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. ÇADÖY puanları ve gruplar arası karşılaştırılması

Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	DEHB	Kontrol	t	p
	N=43	N=40		
	Ort±SS	Ort±SS		
Sosyal Fobi	7,88±4,67	6,77±4,45	-1,107	p=0,271
Panik Bozukluk	4,46±3,76	2,92±2,57	-2,193	p=0,031
Majör Depresyon	5,99±4,06	3,56±3,33	-2,972	p=0,004
Ayrılık Kaygısı Bozukluğu	5,78±2,99	4,28±3,24	-2,192	p=0,031
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	5,10±2,86	5,17±3,17	0,098	p=0,922
Obsesif Kompulsif Bozukluk	4,56±2,83	4,05±3,65	-0,720	P=0,474
Toplam Anksiyete Puanı	27,81±12,54	23,20±12,34	-1,685	P=0,096
Toplam İnternalizan Bozukluk Puanı	33,81±15,85	26,77±14,72	-2,093	P=0,039

DEHB grubundan analize dâhil edilen 35 katılımcıya WÇZÖ-4 uygulanmış olup sonuçlar Tablo 6.12’de gösterilmiştir.

Tablo 6.12. DEHB grubundaki çocukların WÇZÖ-4 sonuçları

		DEHB grubu
		N=35
		Ort±SS
WÇZÖ-4 puanları	Sözel Kavrama	96,14 ± 14,157
	Algısal akıl yürütme	100,43 ± 15,52
	Çalışma Belleği	91,2 ± 14,07
	İşleme Hızı	99,37 ± 14,4
	Total Puan	96,14 ± 14,15

6.3. Grupların serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum Netrin-1 düzeyi DEHB grubu için ortalama 471,010±318,346 pg/ml ve kontrol grubu için ortalama 328,21±197,185 pg/ml olarak bulunmuştur. Serum Netrin-1 düzeyi gruplar arasında karşılaştırıldığında DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,016) (Tablo 6.13). ÇADÖY puanları kovaryant alınarak tekrar hesaplandığında DEHB grubundaki anlamlı yükseklik devam etmiştir (f=5,392 p=0,023).

Serum Semaforin 3A düzeyi DEHB grubu için ortalama 13,971±7,172 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubu için ortalama 13,00±3,998 ng/ml olarak bulunmuştur. Serum Semaforin 3A düzeyleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,446) (Tablo 6.13).

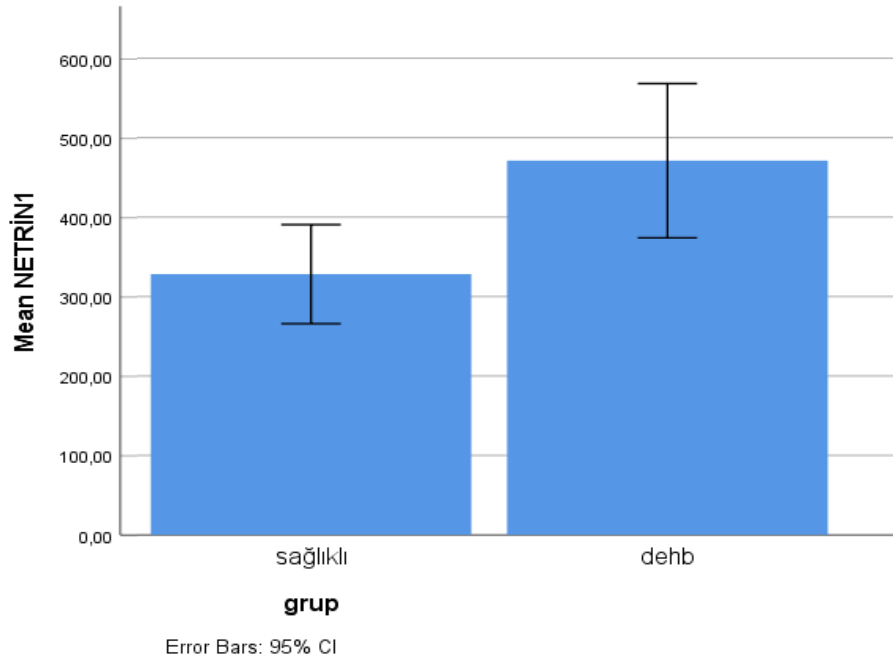
Serum Semaforin 4D düzeyi DEHB grubu için ortalama 7,332±5,049 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubu için ortalama 5,730±3,626 ng/ml olarak bulunmuştur. Serum Semaforin 4D düzeyleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,099). (Tablo 6.13).

Serum Semaforin 7A DEHB grubu için ortalama 13,411±9,098 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubu için ortalama 12,706±5,712 ng/ml olarak bulunmuştur. Serum Semaforin 7A düzeyleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,676) (Tablo 6.13).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ise DEHB grubu için ortalama 1,430±0,868 ve sağlıklı kontrol grubu için ortalama 1,331±0,526 olarak bulunmuş ve gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,541) (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Serum Netrin-1, Semaforin 3A-4D-7A ve NLR oranları

	DEHB		Kontrol		t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
Netrin-1	471,010	318,346	328,21	197,185	-2,475	0,016
Semaforin 3A	13,971	7,172	13,00	3,998	-0,766	0,446
Semaforin 4D	7,332	5,049	5,730	3,626	-1,668	0,099
Semaforin 7A	13,411	9,098	12,706	5,712	-0,419	0,676
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,430	0,868	1,331	0,526	-0,614	0,541
Netrin-1 pg/ml, Semaforin 3A-4D-7A ng/ml						

**Şekil 6.2.** Gruplar arası ortalama serum Netrin-1 düzeyleri

6.4. Serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A Düzeylerinin Ölçek Puanlarıyla Karşılaştırılması

Serum Semaforin 3A düzeylerinin, Connors Anababa Derecelendirme ölçeği alt puanlarından ‘Karşı Gelme’ skoru ($r=0,420$ $p=0,009$), ‘Global Huzursuzluk-İmpulsitivite’ skoru ($r=0,362$ $p=0,026$), ‘Global İndeks Toplam’ skoru ($r=0,351$ $p=0,031$), ‘DSM-4 Dikkatsizlik’ skoru ($r=0,367$ $p=0,025$), ‘DSM-4 Hiperaktivite-Dürtüsellik’ skoru ($r=0,360$ $p=0,031$) ve ‘DSM-4 Toplam’ skoru ($r=0,376$ $p=0,026$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 6.14). Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Semaforin 3A düzeyleri, Connors Anababa Değerlendirme ölçeği alt puanlarından ‘Global

Duygusal Değişkenlik' skoru ($r=0,491$ $p=0,001$) ve 'Global İndeks Toplam' skoru ($r=0,354$ $p=0,025$) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir.

Serum Semaforin 4D düzeylerinin, Conners Anababa Derecelendirme ölçeği alt puanlarından 'Karşı Gelme' skoru ($r=0,337$ $p=0,038$) ve 'DSM-4 Hiperaktivite-Dürtüsellik' skoru ($r=0,352$ $p=0,035$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Semaforin 4D düzeyleri, Conners Anababa Değerlendirme ölçeği alt puanlarından 'Global Duygusal Değişkenlik' skoru ($r=0,346$ $p=0,029$) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo 6.14).

Serum Semaforin 7A düzeylerinin, Conners Anababa Derecelendirme ölçeği alt puanlarından 'Karşı Gelme' skoru ($r=0,394$ $p=0,014$), 'Hiperaktivite' skoru ($r=0,327$ $p=0,048$), 'Global Huzursuzluk-İmpulsivite' skoru ($r=0,339$ $p=0,037$), 'Global İndeks Toplam' skoru ($r=0,326$ $p=0,045$) ve 'DSM-4 Hiperaktivite-Dürtüsellik' skoru ($r=0,336$ $p=0,045$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Semaforin 7A düzeyleri, Conners Anababa Değerlendirme ölçeği alt puanlarından 'Global Duygusal Değişkenlik' skoru ($r=0,329$ $p=0,038$) pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo 6.14).

Serum Netrin-1 düzeylerinin, Conners Anababa Derecelendirme ölçeği alt puanlarından 'Hiperaktivite' skoru ($r=0,512$ $p=0,001$), 'DSM-4 Hiperaktivite-Dürtüsellik' skoru ($r=0,396$ $p=0,017$) ve 'DSM-4 Toplam' skoru ($r=0,353$ $p=0,037$) DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Netrin-1 düzeyleri, Conners Anababa Değerlendirme ölçeği alt puanlarından 'Bilişsel problemler/Dikkatsizlik' ($r=-0,346$ $p=0,031$), 'DEHB İndeksi' skoru ($r=-0,354$ $p=0,025$) ve 'DSM-4 Dikkatsizlik' skoru ($r=-0,358$ $p=0,023$) ile anlamlı negatif korelasyon; 'Global Duygusal Değişkenlik' skoru ($r=0,479$ $p=0,002$) ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 6.14).

DEHB grubunda Semaforin 3A düzeyleri ile DEHB grubunda CBCL ebeveyn ölçeği alt boyutlarından 'Somatik Yakınmalar' skoru ($r=0,323$ $p=0,035$), 'Saldırgan Davranışlar' skoru ($r=0,345$ $p=0,024$), 'İçe Yönelim' skoru ($r=0,340$ $p=0,026$) ve 'Dışa Yönelim' skoru ($r=0,321$ $p=0,036$) pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Serum Semaforin 4D düzeyleri ile DEHB grubunda CBCL ebeveyn ölçeği alt boyutlarından 'Kurallara Karşı Gelme' skoru ($r=0,323$ $p=0,035$), 'Saldırgan Davranışlar'

skoru ($r=0,385$ $p=0,011$) ve ‘Dışa Yönelim’ skoru ($r=0,389$ $p=0,010$) pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Serum Semaforin 7A düzeyleri ile DEHB grubunda CBCL ebeveyn ölçeği alt boyutlarından ‘Sosyal Sorunlar’ skoru ($r=0,302$ $p=0,049$), ‘Saldırgan Davranışlar’ skoru ($r=0,394$ $p=0,009$) ve ‘Dışa Yönelim’ skoru ($r=0,389$ $p=0,010$) pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Serum Semaforin Netrin-1 düzeyleri ile DEHB grubunda CBCL ebeveyn ölçeği alt boyutlarından ‘Anksiyete/Depresyon’ skoru ($r=0,322$ $p=0,042$) pozitif korelasyon göstermiştir.

Serum Semaforin 3A düzeylerinin, YİYDDE alt puanlarından ‘Bastırma (Inhibit)’ skoru ($r=0,468$ $p=0,002$), ‘Set Değiştirme (Shift)’ skoru ($r=0,390$ $p=0,01$), ‘Duygusal Kontrol (Emotional Control)’ skoru ($r=0,455$ $p=0,002$), ‘Başlatma (Initiate)’ skoru ($r=0,305$ $p=0,047$), ‘Çalışma Belleği (Working Memory)’ skoru ($r=0,480$ $p=0,001$), ‘Planlama/Organize Etme (Plan/Organize)’ skoru ($r=0,405$ $p=0,007$), ‘Düzenli Olma (Organization of Materials)’ skoru ($r=0,399$ $p=0,008$), ‘İzleme (Monitor)’ skoru ($r=0,401$ $p=0,008$), ‘Davranış Düzenleme İndeksi’ skoru ($r=0,504$ $p=0,001$), ‘Üstbiliş İndeksi’ skoru ($r=0,452$ $p=0,002$) ve ‘Global Yönetici Puanı’ skoru ($r=0,488$ $p=0,001$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 6.15).

Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Semaforin 3A düzeyleri, YİYDDE alt puanlarından ‘Duygusal Kontrol (Emotional Control)’ skoru ($r=0,330$ $p=0,038$) ve ‘Düzenli Olma (Organization of Materials)’ skoru ($r=0,347$ $p=0,028$) pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir.

Serum Semaforin 4D düzeylerinin, YİYDDE alt puanlarından ‘Bastırma (Inhibit)’ skoru ($r=0,397$ $p=0,008$), ‘Duygusal Kontrol (Emotional Control)’ skoru ($r=0,349$ $p=0,022$), ‘Çalışma Belleği (Working Memory)’ skoru ($r=0,332$ $p=0,030$), ‘Planlama/Organize Etme (Plan/Organize)’ skoru ($r=0,345$ $p=0,024$), ‘Düzenli Olma (Organization of Materials)’ skoru ($r=0,342$ $p=0,025$), ‘İzleme (Monitor)’ skoru ($r=0,345$ $p=0,024$), ‘Davranış Düzenleme İndeksi’ skoru ($r=0,383$ $p=0,011$), ‘Üstbiliş İndeksi’ skoru ($r=0,360$ $p=0,018$) ve ‘Global Yönetici Puanı’ skoru ($r=0,381$ $p=0,012$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 6.15). Sağlıklı kontrol grubunda ise serum

Semaforin 4D düzeyleri ile YİYDDE alt puanları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Serum Semaforin 7A düzeylerinin, YİYDDE ölçeği alt puanlarından ‘Bastırma (Inhibit)’ skoru ($r=0,400$ $p=0,008$), ‘Set Değiştirme (Shift)’ skoru ($r=0,305$ $p=0,047$), ‘Duygusal Kontrol (Emotional Control)’ skoru ($r=0,412$ $p=0,006$), ‘Çalışma Belleği (Working Memory)’ skoru ($r=0,390$ $p=0,01$), ‘Planlama/Organize Etme (Plan/Organize)’ skoru ($r=0,325$ $p=0,033$), ‘İzleme (Monitor)’ skoru ($r=0,339$ $p=0,026$), ‘Davranış Düzenleme İndeksi’ skoru ($r=0,430$ $p=0,004$), ‘Üstbiliş İndeksi’ skoru ($r=0,363$ $p=0,017$) ve ‘Global Yönetici Puanı’ skoru ($r=0,402$ $p=0,008$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 6.15). Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Semaforin 7A düzeyleri ile YİYDDE alt puanları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Serum Netrin-1 düzeylerinin, YİYDDE ölçeği alt puanlarından ‘Bastırma (Inhibit)’ skoru ($r=0,408$ $p=0,007$), ‘Duygusal Kontrol (Emotional Control)’ skoru ($r=0,407$ $p=0,007$), ‘Çalışma Belleği (Working Memory)’ skoru ($r=0,371$ $p=0,014$), ‘Düzenli Olma (Organization of Materials)’ skoru ($r=0,330$ $p=0,031$), ‘İzleme (Monitor)’ skoru ($r=0,315$ $p=0,04$), ‘Davranış Düzenleme İndeksi’ skoru ($r=0,391$ $p=0,01$), ‘Üstbiliş İndeksi’ skoru ($r=0,334$ $p=0,029$) ve ‘Global Yönetici Puanı’ skoru ($r=0,367$ $p=0,015$) ile DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 6.15). Sağlıklı kontrol grubunda ise serum Netrin-1 düzeyleri ile YİYDDE alt puanları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

DEHB grubunda serum Semaforin 4D, 7A ve Netrin-1 düzeyleri ile Conners Öğretmen Dereceleme ölçeği alt puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Serum Semaforin 3A düzeyi ile ‘Sosyal Problemler’ skoru arasında DEHB grubunda negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,374$ $p=0,025$).

DEHB grubunda serum Semaforin 4D ve Netrin-1 düzeyleri ile 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Semaforin 3A ve 7A ile ‘Somatik yakınmalar’ skoru arasında DEHB grubunda anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,431$ $p=0,004$ ve $r=0,365$ $p=0,016$).

Tablo 6.14. DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A düzeylerinin Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği ile korelasyonu

	SEMA 3A	SEMA 4D	SEMA 7A	NTN1	KG	BP/ DK	HA	K/U	MK	SP	PS	DEHB İndeksi	Gbl H/Hİ	Gbl DD	Global İndeks Toplam	DSM-4 Dikkatsizlik	DSM-4 HA/ DT	DSM-4 Toplam
SEMA3A																		
SEMA4D	,794 **																	
SEMA7A	,888 **	,862**																
NTN1	,770 **	,653**	,693**															
Karşı Gelme	,420**	,337**	,394*	,289														
Bilişsel problemler/Dikkatsizlik	,309	,184	,191	,147	,527 **													
Hiperaktivite	,295	,269	,327*	,512 **	524 **	,482**												
Kaygı-Utangaçlık	,323	,230	,194	,309	,412*	,373**	,429 **											
Mükemmelliyeçilik	,032	,006	-,075	,261	,213	,001	,338*	,526 **										
Sosyal Problemler	,210	,100	,188	,272	,393*	,030	,420 **	,544 **	,477 **									
Psikosomatik	,309	,149	,198	,088	,309	,457**	,153	,202	,094	,165								
DEHB İndeksi	,292	,177	,191	,248	,562 **	,901**	,663 **	,485 **	,105	,138	,426**							
Global Huzursuzluk-İmpusitivite	,362*	,295	,339*	,310	,795 **	,742**	,737 **	,368*	-,024	,204	,312	,814 **						
Global Duygusal Değişkenlik	,248	,261	,226	,158	,657 **	,468**	,493 **	,470 **	,194	,253	,183	,552 **	,688 **					
Global İndeks Toplam	,351*	,306	,326*	,282	,808 **	,702**	,711 **	,431 **	,049	,236	,292	,789 **	,970 **	,844 **				
DSM-4 Dikkatsizlik	,367*	,270	,289	,294	,633 **	,925**	,653 **	,456 **	,042	,193	,488**	,940 **	,831 **	,542 **	,794**			
DSM-4 Hiperaktivite-Dürtüsellik	,360*	,352*	,336*	,396*	,632 **	,612**	,805 **	,471 **	,293	,301	,158	,750 **	,779 **	,569 **	,770**	,721**		
DSM-4 Toplam	,376*	,323	,317	,353*	,688 **	,866**	,757 **	,485 * *	,189	,266	,384*	,926 **	,853 **	,594 **	,831**	,946**	,901**	

NTN1:Netrin-1 KG: Karşı Gelme BP/DK: Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik HA: Hiperaktivite K/U: Kaygı Utangaçlık MK: Mükemmelliyeçilik SP: Sosyal Problemler PS: Psikosomatik Gbl H/Hİ: Global Huzursuzluk Hiperaktivite Gbl DD: Global Duygusal Değişkenlik DSM-4 HA/DT: DSM-4 Hiperaktivite Dürtüsellik

Tablo 6.15. DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A düzeylerinin YİYDDE Ölçeği ile korelasyonu

	SEMA 3A	SEMA 4D	SEMA 7A	NTN1	Bastırma	Set Değiştirme	Duygusal Kontrol	Başlatma	Çalışma Belleği	Planlama/Organize Etme	Düzenli Olma	İzleme	DD İndeksi	Üstbiliş İndeksi
SEMA3A														
SEMA4D	,794 **													
SEMA7A	,888 **	,862**												
NTN1	,770 **	,653**	,693**											
Bastırma	,468**	,397**	,400**	,408**										
Set Değiştirme	,390**	,221	,305*	,167	,438**									
Duygusal Kontrol	,455**	,349*	,412*	,407**	,449**	,355*								
Başlatma	,305*	,217	,288	,235	,196	,444**	,123							
Çalışma Belleği	,480**	,332*	,390**	,371*	,288	,651**	,256	,186						
Planlama/Organize Etme	,405**	,345*	,325*	,250	,405*	,727**	,245	,161	-,256					
Düzenli Olma	,399**	,342*	,270	,330*	,348*	,598**	,341*	,260	-,095	-,073				
İzleme	,401**	,345*	,339*	,315*	,401*	,585**	,269	,404*	-,086	,204	,292			
Davranışsal Düzenleme İndeksi	,504**	,383*	,430**	,391**	,487**	,519**	,312	,273	-,079	,173	,368*	,555**		
Üstbiliş İndeksi	,452**	,360*	,363*	,334*	,377*	,697**	,281	,240	-,190	-,005	,472**	,705**	,577**	

DD İndeksi: Davranış Düzenleme İndeksi

Serum Semaforin 3A, 4D, 7A düzeyleri ile Sosyal Cevaplılık Ölçeği total puanı arasında her iki grup için de anlamlı farklılık saptanmamıştır (SEMA3A kontrol grubu için $p=0,264$ DEHB grubu için $p=0,076$; SEMA4D kontrol grubu için $p=0,195$ DEHB grubu için $p=0,409$; SEMA7A kontrol grubu için $p=0,155$ DEHB grubu için $p=0,149$). Serum Netrin-1 düzeyleri ile Sosyal Cevaplılık ölçeği total puanı arasında DEHB grubunda pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,04$) (Tablo 6.16). Ancak kontrol grubu için anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,909$).

Tablo 6.16. DEHB grubunda serum Netrin-1 ve Semaforin 3A-4D-7A düzeylerinin Sosyal Cevaplılık Ölçeği ile korelasyonu

	SEMA 3A	SEMA 4D	SEMA 7A	NTN1	Sosyal Cevaplılık Ölçeği
SEMA3A					
SEMA4D	,794 **				
SEMA7A	,888 **	,862**			
NTN1	,770 **	,653**	,693**		
Sosyal Cevaplılık Ölçeği	,273	,129	,224	,314*	

7. TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağının sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biridir. Yapılan çalışmalarda DEHB'nin ilerleyen yaşlarda gelişebilecek pek çok psikiyatrik hastalık için de risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu nedenlerle erken yaşta tanı ve tedavisinin uzun dönemde diğer psikiyatrik hastalıklar açısından da koruyucu bir faktör olabileceği söylenmektedir.

Literatürde DEHB etiyolojisine yönelik pek çok genetik ve nörobiyolojik faktör tanımlanmış olsa da kesin etiyolojiye yönelik bilgiler yetersizdir.

Bu çalışmada DEHB etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen ve nöroimmün akson kılavuz molekülleri olarak tanımlanan Netrin-1 ve Semaforin 3A, 4D, 7A moleküllerinin kan düzeylerinin DEHB etiyopatogenezindeki rolünün değerlendirilmesi ve alan yazındaki bulgulara katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla Netrin-1 ve Semaforin 3A, 4D, 7A düzeylerinin DEHB etiyopatogenezindeki rolünü inceleyen ilk çalışmadır.

7.1. Sosyodemografik Verilerin İncelenmesi

Çalışmamıza dâhil edilen kontrol ve DEHB grubuna ait sosyodemografik veriler incelendiğinde, katılımcı seçiminde yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, iki veri grubu arasındaki karıştırıcı değişkenlerin mümkün olduğunca kontrol altına alınması açısından olumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Çalışmamıza dâhil edilen erkek çocuklar DEHB grubunun yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Bu veri DEHB'nin çocukluk döneminde erkeklerde daha fazla olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur [75].

Gruplar arasında anne ve baba yaşı ortalamasına ilişkin anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı zamanda anne-baba eğitim seviyeleri, aile yapısı, gelir düzeyleri ve ebeveyn psikopatolojileri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sauver ve ark. tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, DEHB'li çocukların düşük eğitim düzeyine sahip ebeveynleri olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur [165]. Aynı zamanda Rowland ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise ebeveynlerinde DEHB öyküsü olmayan

düşük ve yüksek gelirli ailelerin çocukları karşılaştırılmış ve düşük gelirli ailelerin çocuklarında DEHB görülme olasılığı altı kattan fazla bulunmuştur [166]. Vizzini ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan başka bir çalışmada ise annenin yaşam boyu kaygısı, depresyon ve uyku bozuklukları ile çocuğun DEHB belirtileri arasında pozitif ilişkiler olduğu bulunmuştur [167]. Bu sonuçlar, çalışmamızın verileri ile farklılık göstermektedir. Bu durum örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Gruplar arasında sosyodemografik veriler açısından anlamlı farkın olmaması araştırma hipotezlerimize ilişkin sonuçların doğrudan gözlemlenmesine olanak sağlamıştır.

7.2. Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda her katılımcıya K-SADS uygulanmış ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayanlara Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu, Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu, Sosyal Cevaplılık Ölçeği, Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri, Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği, 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi formu verilmiştir.

K-SADS, çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacı ile yapılan yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir ve okul çağındaki çocuklarda psikopatolojileri saptamak için güvenilir standart bir araç olduğunu göstermiştir [142, 143]. Çalışmamızda, DEHB'ye ek olası psikopatolojileri saptamak ve sağlıklı kontrol grubunda psikopatolojileri dışlamak amacıyla kullanılmıştır.

Çalışmamızda, Conners Anababa Derecelendirme ölçeğindeki tüm alt boyutlarda, 'Mükemmeliyetçilik' skoru hariç, ve CBCL ebeveyn ölçeğinin tüm alt boyutlarında, DEHB grubunda anlamlı olarak daha yüksek skorlar tespit edilmiştir. Bu ölçeklerde kesim puanı verilme de, daha yüksek puanlar genellikle daha yüksek semptom şiddeti ve daha ciddi işlevsellikte bozulmayla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, bu ölçekler hastalık şiddeti ve klinik bozulmayı değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

DEHB tanısı konulurken, hasta ve ebeveynleriyle gerçekleştirilen klinik görüşmelerin yanı sıra çocuğun okul işlevselliği, ders başarısı ve akran ilişkileriyle ilgili bilgi edinmek amacıyla öğretmenlerle yapılan görüşmeler de önem arz etmektedir. Öğretmenlerden alınan bu bilgiler çocuğun günlük yaşamda işlevselliğinin daha kapsamlı bir şekilde

değerlendirilmesine olanak tanır. Bu sebeple çalışmamızda, Conners ve CBCL öğretmen formları DEHB’li çocuklarda semptom şiddeti, okul başarısı, akran ilişkileri ve ek psikopatolojileri değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

YİYDDE ebeveyn formu, her iki grupta da yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla çalışmamıza dâhil edilmiştir. Ölçekte kesim puanı olmamakla birlikte daha yüksek puanlar bireylerin yürütücü işlev fonksiyonlarının daha zayıf olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, DEHB’li çocukların hiperaktif, dürtüsel ve dikkatsiz davranışlarının çeşitli yürütücü işlev eksikliklerinin bir sonucu olduğunu ileri sürmüştür [110]. Çalışmamızda YİYDDE ebeveyn ölçeği alt boyutlarının tümü sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da literatürde DEHB’li bireylerde bozulmuş yürütücü işlevleri gösteren çalışmalarla uyumludur.

Çocuklardaki sosyal işlevleri değerlendirmek amacıyla kullandığımız Sosyal Cevaplılık ölçeği toplam puanı DEHB grubunda ortalama $51,44 \pm 17,35$ olarak hesaplanmıştır. Ölçekten elde edilen puanın artmasıyla birlikte, sosyal bozulmanın ciddiyetinde de artış gözlemlenmektedir. Ölçek kesim değeri puanı ise '60' olarak belirtilmektedir. 60 ila 80 arasındaki puanlar sosyal ilişkilerde karşılıklılık açısından hafif-orta bozulmaları, 80’in üzerindeki puanlar ise daha ciddi bozulmaları ifade etmektedir. Literatürde DEHB’li çocukların sıklıkla agresif sosyal davranışlar ve zayıf akran ilişkisi gibi sosyal zorluklar sergiledikleri, özellikle bu sosyal eksikliklerin DEHB’deki en önemli işlevsel bozukluklar arasında olduğu ve DEHB hastalarının yaklaşık %52-82’sini etkilemekte olduğu belirtilmiştir [168]. Çalışmamızda nörogelişimsel ek psikopatolojilerin dışlanmasına rağmen DEHB’li çocukların SRS ölçek toplam puan ortalamasının yüksekliği literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur. Aynı zamanda bu durumun çocukların dikkat sürelerinin kısalığı, konuşmadan çabuk kopmaları ve dürtüsellik sebebiyle bozucu sosyal davranışlar sergilemeleri kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

7.3. Serum Netrin-1 Düzeylerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Netrin-1, sinir sisteminin embriyonik gelişimi sırasında, nöronların göçü ve büyüyen akson ve dendritlerin yörüngesinin belirlenmesinde rol oynayan akson kılavuz moleküllerinden biridir [169]. Buna bağlı olarak akson kılavuz moleküllerinin anormal çalışması beyinde çeşitli bozukluklara yol açabilmektedir [170].

Literatürde psikiyatrik alanda yapılan çalışmalarda serum Netrin-1 seviyesini ölçen bildiğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Nöroloji alanında iskemik inme sonrası depresyon açısından hastaların değerlendirildiği 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada iskemik inme sonrası depresyon geliştiren hastaların serum Netrin-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur [171]. Ancak Zeng ve ark. tarafından yapılan bir genom çalışmasında Netrin-1 sinyal yolunun majör depresif bozukluk ile tutarlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur [172]. Başka bir genom tarama çalışmasında Netrin-1 reseptörü olan DCC ile majör depresif bozukluk arasında güçlü bir genetik korelasyonun olduğu; şizofreni ve anksiyete bozuklukları ile küçük ama anlamlı bir genetik korelasyonun olduğu bulunmuş ancak bipolar bozukluk, DEHB veya travma sonrası stres bozukluğu ile genetik korelasyon olmadığı belirtilmiştir [173]. Ancak Lee ve arkadaşlarının yaptığı başka bir genom çalışmasında anoreksiya nervoza, DEHB, OSB, bipolar bozukluk, MDB, OKB, şizofreni ve Tourette sendromu ile ortak genom araştırması yapılmış ve DCC'nin bu 8 psikiyatrik bozuklukla da ilişkili olan bir gen bölgesinin olduğu bulunmuştur [11]. Ancak Li ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan başka bir genetik çalışmada DCC genine ait 7 farklı SNP bölgesinin otizmle ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [174].

Nörodejeneratif bozukluklar ve Netrin-1 ilişkisine bakıldığında; Zhang ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanan ve Alzheimer patofizyolojisinde akson kılavuz moleküllerinin yerini inceleyen bir makalede Netrin-1 protein ekspresyon seviyesindeki azalmaların hafıza kaybına neden olduğu belirtilmiştir [123]. Benzer şekilde Ju ve ark. tarafından 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada Alzheimer hastalarında serum netrin-1 düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur [10].

Parkinson ve MS'in Netrin-1 ile ilişkisini inceleyen literatürde kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Ahn ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında, netrin-1 düzeylerinin azalmasına sebep olan süreçlerin dopaminerjik nöronlarda apoptaza sebep olabileceği bulunmuştur [175]. Bundan farklı olarak Tepavčević ve ark. tarafından 2014 yılında yayınlanan bir hayvan çalışmasında, MS lezyonlarında erken netrin-1 ekspresyonunun uyarılmasının miyelin onarımını yavaşlattığı, benzer şekilde omurilik yaralanmasını takiben Netrin-1'in, aksonal büyümeyi inhibe ettiği ve dolayısıyla onarımı bozduğu belirtilmiştir [176]. Başka bir çalışmada Netrin-1 seviyelerinin hem MS'ten etkilenen dokularda hem de otoimmün ensefalit modeli farelerin serumunda sağlıklı kontrol modeli farelerine kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur [177]. Bu alanda Netrin-1'in nöron dejenerasyonu sürecindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Netrin-1'e nöroinflamasyon penceresinden bakılacak olunursa; Podjaski ve ark. tarafından 2015 yılında in vitro hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada Netrin-1'in kan beyin bariyerinin güçlenmesinde katkısı olduğu ve proninflatuar sitokinlerin Netrin-1 salınımını arttırdığı bulunmuştur [5]. Serenivas ve ark. tarafından 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada ise DEHB'de proinflatuar sitokinlerin artan seviyeleri, otoantikörlerin varlığı ve anormal immün sistem hücre popülasyonları belirtilmiş ve OSB ve DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukları olan çocuklarda artan nörogenez bildirilmiştir [178].

Son olarak nörogenez penceresinden bakılacak olursa; nörotrofinler, nörogenezde, nöronal sağ kalımda ve sinir yollarının farklılaşmasında anahtar rol oynayan bir polipeptit büyüme faktörü ailesidir [179]. BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), beyinde yüksek düzeyde ekspresyonu olan ve nöron proliferasyonu, göçü, farklılaşması ve olgunlaşmasının yanı sıra sinaptogenezde de işlevlere sahip bir nörotrofindir [180]. Shim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalarda serum BDNF düzeyleri artmış bulunmuş ve bu durumun anormal nöral gelişime bağlı olabileceği vurgulanmıştır [181]. Bununla birlikte literatürde, DEHB'li çocuklar ile kontroller arasında serum BDNF düzeyleri açısından fark olmadığını ancak serum BDNF düzeylerinin semptom şiddetiyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır [182]. Benzer şekilde DEHB grubunda Güney ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, kolinerjik nöronların gelişiminde ve korunmasında kritik bir rolü olan NGF'nin serum düzeyleri DEHB hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum ise DEHB'de beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere karşı nöroproteksiyonda kompensatuar bir artış olarak yorumlanmıştır [183]. Başka bir nörotrofin olan ve mezolimbik bölgedeki dopaminerjik nöronlarda, locus coeruleus'taki noradrenerjik nöronlarda ve hipokampustaki glutaminerjik nöronlarda kritik bir rolü olduğu bilinen NTF3'ün (Nörotrofin-3) DEHB'li çocuklardaki kan düzeylerini değerlendiren bir çalışmada ise NTF3 düzeylerinin DEHB'li çocuklarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur [184, 185].

Bağlantısallık açısından ise benzer şekilde Diass ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, NAcc'nin DEHB'li çocuklarda çeşitli kortikal bölgelere atipik olarak bağlı olduğu ve DEHB'li bireylerde bu bölgelerde atipik spontan aktivite olduğu gösterilmiştir [186].

Özetle Netrin-1'in nöronlar üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır, ancak literatürdeki çalışmalar Netrin-1'in sinir sisteminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda, DEHB'li çocuklarda serum Netrin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla

anlamli olarak yu'kse'k oldu'ğunu tespit ettik. Bu sonu'çlar, artmi's Netrin-1 seviyesinin DEHB'li 'ocuklarda artan n'örotrofin seviyelerine, artmi's atipik ba'ğlantısallı'ğa veya artmi's n'örogezeze yanıt olarak olu'smu's olabilece'ğini d'u'su'ndu'r'mektedir. Aynı zamanda literatü're, DCC ile DEHB arasındaki genetik korelasyon varlı'ğına dayanarak, DEHB'de DCC geninin aktivitesinde veya Netrin-1 sinyal yolaklarında de'ğişikliklerin olabilece'ğı de d'u'su'nölmektedir. Bu de'ğişikliklerin, Netrin-1 seviyelerinin artmasına ve dolayısıyla DEHB'nin patofizyolojisine katkıda bulunabilecek n'öronal i'slevlerde bozulmalara neden olabilece'ğı d'u'su'nölmektedir.

7.4. Serum Semaforin 3A-4D-7A Düzeylerine İlişkin Verilerin İncelenmesi

Semaforin grubu akson kılavuz molekülleri, gelişim sırasında n'öronal gö'ç ve dendritik morfogenezde rol oynamaktadır. Ayrıca sinir hücrelerini akson rehberli'ğı ve inhibitör sinaptik gelişim açısından da desteklemektedir [123].

Literatürde psikiyatrik alanda serum Semaforin 3A düzeyini de'ğerlendiren bildi'ğimiz bir 'alı'sma bulunmamaktadır. Ancak Mick ve ark. tarafından 2011 yılında DEHB'li 'ocuklarda yapılan bir genom tarama 'alı'smasında Sema3A olası aday gen olarak belirtilmi'stir [187]. 2017 yılında yapılan ba'ska bir genom 'alı'smasında Sema3A, alkol ba'ğımlılı'ğı ve majör depresyonun komorbid durumlarıyla anlamli bir şekilde ili'skili bulunmu'stur [188]. Matrone ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanan bir ba'ska makalede ise Sema3A ve ili'skili reseptörlerin otizmli bireylerde genetik olarak anlamli ili'skisi oldu'ğu belirtilmi's ve Sema3A otizm için genetik bir risk faktörü olarak vurgulanmi'stir [189]. Eastwood ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir doku 'alı'smasında ise 'izofreni hastalarının serebellumunda Sema3A'nın artmi's oldu'ğu belirtilmi'stir [127].

Nörodejeneratif bozukluklar ve Sema3A ili'skisine bakıldı'ğında; Yasuhara ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir hücre kùltürü 'alı'smasında, Sema3A'nın 'ok yu'kse'k dozlarda DA n'öronları için toksik oldu'ğu ve Parkinson patofizyolojisine katkıda bulunabilece'ğı belirtilmi'stir [190]. Martinez ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan ba'ska bir hücre kùltürü 'alı'smasında Parkinson hastalı'ğında, Semaforin 3 sınıfı akson kılavuz moleküllerinin nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik n'öron iyile'smesine katkıda bulundu'ğu belirtilmi'stir [191]. Yun ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir 'alı'smada, Sema3A reseptörü olan PlexinA4'ün Alzheimer ile genom 'apında anlamli bir ili'skisi oldu'ğu bulunmu'stur [192]. Sema3A'nın bir formunun birikmesinin ise n'öronların dejenerasyonu ile ili'skili oldu'ğu ve birikim tipi nörodejeneratif hastalıklarda rolü olabilece'ğı belirtilmi'stir [193].

Jacob ve ark. tarafından 2017 yılında MS hastalarında yapılan bir biyomarker çalışmasında Sema3A düzeylerinin MS hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur [187]. Aynı zamanda MS lezyon bölgesine yakın nöronlarda Sema3A ekspresyon seviyelerinin arttığı ve bu durumun akson demiyelinizasyonunun bir sonucu veya aksonal hasara bir yanıt olabileceği düşünülmektedir [128]. Sema3A sinyalini inhibe eden bir peptit enjeksiyonunun, MS'li fare modellerinde miyelin iyileşmesini indükleyebileceği ve motor eksiklikleri iyileştirebileceği öne sürülmektedir [129].

Literatürde psikiyatrik alanda serum Semaforin 4D düzeyini değerlendiren bildiğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak postmortem doku örneklerinden yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde PlxnB1 ve Sema4D artmış bulunmuştur [194]. Aynı zamanda Alzheimer hastalarının beyinlerinde yapılan bir doku örneklem çalışmasında, Sema 4D ekspresyonu serebral kortekste ve hipokampal formasyonda azalmış bulunmuştur [195].

Literatürde psikiyatrik alanda serum Semaforin 7A düzeyini değerlendiren bildiğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Sema7A, MSS'deki hem sağlıklı hem de rejenere olan farklı nöronal ve glial hücrelerde eksprese edilmekte ve omurilik yaralanmasını takiben glial skarın olgunlaşmasında rol oynamaktadır. [196]. Gutiérrez ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada Sema7A'nın MS patofizyolojisinde rolü olduğu ve ekspresyonunun MS lezyonlarındaki inflamatuvar aktivite derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir [135]. Aynı zamanda Eixarch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise Alzheimer patofizyolojisinde Sema3A ve Sema7A'nın olası etkileri üzerinde durulmuştur [196].

Çalışmamız Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Semaforin 3A, 4D, 7A düzeylerini değerlendiren ilk klinik çalışmadır. Verilerimiz serum Sema3A, 4D ve 7A düzeylerinin, DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bu durumun sebebi kan Semaforin düzeylerinin beyindeki Semaforin düzeylerini yansıtmaması olabilir. Aynı zamanda Semaforinlerin periferde immün sistemde de rolünün olduğu ve başka dokulardan da salgılandığı düşünüldüğünde serum seviyeleri MSS'yi yansıtmamış olabilir. Bu alanda daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmamızda hem ebeveyn hem de çocuk tarafından doldurulan ölçeklerin kullanılması ve aynı zamanda klinisyen tarafından yapılandırılmış tanı görüşmesinin (K-SADS-PL) yapılması tanı geçerliliği açısından güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilen örnekleme ek bir psikiyatrik ve tıbbi hastalığın olmaması da serum molekül seviyelerini etkileyebilecek diğer faktörlerin karıştırıcı olmasını engellemiştir.

7.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle tedavi ve prognozun incelenememesi çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Aynı zamanda tek merkezde ve polikliniğe başvuran klinik örnekleme yapılmış olması sonuçların genellenebilirliğini engelleyebilir. Bu kısıtlılıklar nedeniyle büyük örneklemler ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmayan 6-12 yaş aralığındaki DEHB ve sağlıklı kontroller ile yaptığımız araştırmamızda, nöroimmün akson kılavuz moleküllerinden olan Netrin-1 ve Semaforin 3A,4D,7A düzeyleri değerlendirilmiş ve aşağıdaki verilere ulaşılmıştır.

1. Cinsiyet ve yaş açısından her iki grupta da anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.
2. Anne/baba yaşı, anne/baba eğitim durumu ve aile geliri iki grup için de benzerdir.
3. CBCL ebeveyn ölçeğinde tüm alt boyutlar DEHB grubu için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
4. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeğinde ‘Mükemmelliyetçilik’ skoru hariç tüm alt boyut skorları DEHB grubu için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
5. Sosyal Cevaplılık Ölçeği toplam puanı DEHB grubu için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
6. YİYDDE Ebeveyn Formu tüm alt boyut skorları DEHB grubu için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
7. Serum Netrin-1 düzeyleri DEHB grubunda anlamlı olarak artmış bulunmuştur.
8. ÇADÖY depresyon puanları kovaryant alınarak analiz tekrarlandığında Netrin-1’in DEHB grubundaki anlamlı yüksekliği devam etmiştir.
9. Serum Semaforin 3A, 4D, 7A düzeyleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.
10. Serum Netrin-1 düzeyleri, Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği ve YİYDDE Ebeveyn Formunun pek çok alt boyutu ile korelasyon göstermiştir.

DEHB ile nöroimmün akson kılavuz molekülleri arasındaki sebep-sonuç ilişkisi henüz netleşmemiştir. Çalışmamızda araştırdığımız bu akson kılavuz moleküllerinde DEHB ile birlikte işlevsiz bir artış mı olduğu yoksa nöronlardaki bozulma sebebiyle kompensatuar bir mekanizma ile bir artışın mı söz konusu olduğu henüz bilinmemektedir. Ancak mevcut sonuçlarımız DEHB etyopatogenezinde akson kılavuz moleküllerinin yeri olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguların genellenebilir olması için, çalışmaların geniş bir yaş aralığında, toplum temelli ve daha geniş örnekleme yapılması gerekmektedir. Akson kılavuz moleküllerinin DEHB’deki rolünün anlaşılması, bunların tanı, tedavi hedefleri ve prognoz açısından biyobelirteçler olarak değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

9. KAYNAKÇA

1. Salari, N., et al., *The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Ital J Pediatr, 2023. **49**(1): p. 48.
2. Keynes, R. and G.M. Cook, *Axon guidance molecules*. Cell, 1995. **83**(2): p. 161-9.
3. Sun, K.L.W., J.P. Correia, and T.E. Kennedy, *Netrins: versatile extracellular cues with diverse functions*. Development, 2011. **138**(11): p. 2153-2169.
4. Kolk, S.M. and P. Rakic, *Development of prefrontal cortex*. Neuropsychopharmacology, 2022. **47**(1): p. 41-57.
5. Podjaski, C., et al., *Netrin 1 regulates blood-brain barrier function and neuroinflammation*. Brain, 2015. **138**(Pt 6): p. 1598-612.
6. Carulli, D., F. de Winter, and J. Verhaagen, *Semaphorins in Adult Nervous System Plasticity and Disease*. Front Synaptic Neurosci, 2021. **13**: p. 672891.
7. Du, Y., et al., *Hippocampal semaphorin 3B improves depression-like behaviours in mice by upregulating synaptic plasticity and inhibiting neuronal apoptosis*. J Neurochem, 2022. **163**(2): p. 133-148.
8. Evans, E.E., et al., *Semaphorin 4D is upregulated in neurons of diseased brains and triggers astrocyte reactivity*. J Neuroinflammation, 2022. **19**(1): p. 200.
9. Feigin, A., et al., *Pepinemab antibody blockade of SEMA4D in early Huntington's disease: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial*. Nat Med, 2022. **28**(10): p. 2183-2193.
10. Ju, T., et al., *Decreased Netrin-1 in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients*. Front Aging Neurosci, 2021. **13**: p. 762649.
11. Lee, P.H., et al., *Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders*. Cell, 2019. **179**(7): p. 1469-1482.e11.
12. Sharma, A. and J. Couture, *A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Annals of Pharmacotherapy, 2013. **48**(2): p. 209-225.
13. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed*, in *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed*. 2013, American Psychiatric Publishing, Inc.: Arlington, VA, US. p. xlv, 947-xlv, 947.
14. Posner, J., G.V. Polanczyk, and E. Sonuga-Barke, *Attention-deficit hyperactivity disorder*. Lancet, 2020. **395**(10222): p. 450-462.
15. Leffa, D.T., A. Caye, and L.A. Rohde, *ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis*, in *New Discoveries in the Behavioral Neuroscience of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, S.C. Stanford and E. Sciberras, Editors. 2022, Springer International Publishing: Cham. p. 1-18.

16. Guze, S.B., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV)*. American Journal of Psychiatry, 1995. **152**(8): p. 1228-1228.
17. Victor, M.M., et al., *Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2018. **52**(6): p. 509-513.
18. Rajaprakash, M. and M.L. Leppert, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Pediatrics In Review, 2022. **43**(3): p. 135-147.
19. Kahn, E. and L.H. Cohen, *Organic Drivenness a Brain-Stem Syndrome and an Experience*. The New England Journal of Medicine, 1934. **210**: p. 748-756.
20. Sharkey L, F.M., *The History of attention deficit hyperactivity disorder*, in *Handbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (1st ed)*, B.M. Fitzgerald M, Gill M, Editor. 2007, John Wiley & Sons: West Sussex, England.
21. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-3™*. 3th ed. Vol. . 1980, USA, Washington: American Psychiatric Publishing.
22. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-3-R™*, ed. A.P. Association. 1987, USA, Washington: American Psychiatric Publishing.
23. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed*, in *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed*. 1994, American Psychiatric Publishing, Inc.: Arlington, VA, US. p. xxvii, 886-xxvii, 886.
24. Segal, D.L., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 2010: p. 1-3.
25. Lahey, B.B., et al., *Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(8): p. 896-902.
26. Sadock, B.J., *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*. Vol. 2015. 2015: Wolters Kluwer Philadelphia, PA.
27. Ercan, E.S., et al., *Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high?* Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2015. **50**(7): p. 1145-1152.
28. Rucklidge, J.J., *Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2010. **33**(2): p. 357-73.
29. da Silva, B.S., et al., *An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Discover Mental Health, 2023. **3**(1): p. 2.
30. Thapar, A. and M. Cooper, *Attention deficit hyperactivity disorder*. Lancet, 2016. **387**(10024): p. 1240-50.
31. Chen, W., et al., *DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage*. American journal of medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics, 2008. **147**(8): p. 1450-1460.

32. Thapar, A., et al., *What have we learnt about the causes of ADHD?* J Child Psychol Psychiatry, 2013. **54**(1): p. 3-16.
33. Chen, Q., et al., *Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2017. **58**(3): p. 231-239.
34. Faraone, S.V. and H. Larsson, *Genetics of attention deficit hyperactivity disorder.* Mol Psychiatry, 2019. **24**(4): p. 562-575.
35. Faraone, S.V. and E. Mick, *Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder.* Psychiatr Clin North Am, 2010. **33**(1): p. 159-80.
36. Gizer, I.R., C. Ficks, and I.D. Waldman, *Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review.* Human Genetics, 2009. **126**(1): p. 51-90.
37. Neale, B.M., et al., *Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010. **49**(9): p. 884-97.
38. Mehta, T.R., et al., *Neurobiology of ADHD: A Review.* Current Developmental Disorders Reports, 2019. **6**(4): p. 235-240.
39. Cortese, S., *The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know.* Eur J Paediatr Neurol, 2012. **16**(5): p. 422-33.
40. Proal, E., et al., *Brain Gray Matter Deficits at 33-Year Follow-up in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Established in Childhood.* Archives of General Psychiatry, 2011. **68**(11): p. 1122-1134.
41. Halperin, J.M. and K.P. Schulz, *Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Psychol Bull, 2006. **132**(4): p. 560-81.
42. Arnsten, A.F. and S.R. Pliszka, *Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders.* Pharmacol Biochem Behav, 2011. **99**(2): p. 211-6.
43. Shaw, P., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(49): p. 19649-54.
44. Hoogman, M., et al., *Subcortical brain volume differences of participants with ADHD across the lifespan: an ENIGMA collaboration.* The Lancet. Psychiatry, 2017. **4**(4): p. 310.
45. Hoogman, M., et al., *Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples.* American Journal of Psychiatry, 2019. **176**(7): p. 531-542.
46. Dougherty, D.D., et al., *Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder.* Lancet, 1999. **354**(9196): p. 2132-3.

47. Castellanos, F.X., et al., *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Jama*, 2002. **288**(14): p. 1740-8.
48. Duncan, J. and A.M. Owen, *Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands*. *Trends in neurosciences*, 2000. **23**(10): p. 475-483.
49. Goldman-Rakic, P.S., *Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex*. *Annual review of neuroscience*, 1988. **11**(1): p. 137-156.
50. González-Madruga, K., M. Staginnus, and G. Fairchild, *Alterations in Structural and Functional Connectivity in ADHD: Implications for Theories of ADHD*, in *New Discoveries in the Behavioral Neuroscience of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, S.C. Stanford and E. Sciberras, Editors. 2022, Springer International Publishing: Cham. p. 445-481.
51. Aoki, Y., S. Cortese, and F.X. Castellanos, *Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2018. **59**(3): p. 193-202.
52. Bu, X., et al., *The structural connectome in ADHD*. *Psychoradiology*, 2021. **1**(4): p. 257-271.
53. Sudre, G., et al., *A Mega-analytic Study of White Matter Microstructural Differences Across 5 Cohorts of Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Biological Psychiatry*, 2023. **94**(1): p. 18-28.
54. Cortese, S., et al., *Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies*. *American Journal of Psychiatry*, 2012. **169**(10): p. 1038-1055.
55. Sonuga-Barke, E.J., *Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways*. *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(11): p. 1231-8.
56. Del Campo, N., et al., *The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry*, 2011. **69**(12): p. e145-57.
57. Gold, M.S., et al., *Low dopamine function in attention deficit/hyperactivity disorder: should genotyping signify early diagnosis in children?* *Postgrad Med*, 2014. **126**(1): p. 153-77.
58. Volkow, N.D., et al., *Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(11): p. 1410-5.
59. Fusar-Poli, P., et al., *Striatal Dopamine Transporter Alterations in ADHD: Pathophysiology or Adaptation to Psychostimulants? A Meta-Analysis*. *American Journal of Psychiatry*, 2012. **169**(3): p. 264-272.
60. Volkow, N.D., et al., *Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD*. *NeuroImage*, 2007. **34**(3): p. 1182-1190.

61. Faraone, S.V., *The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2018. **87**: p. 255-270.
62. Llorente, A.M., et al., *Performance on a Visual Sustained Attention and Discrimination Task is Associated with Urinary Excretion of Norepinephrine Metabolite in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD)*. The Clinical Neuropsychologist, 2006. **20**(1): p. 133-144.
63. Childress, A.C., *A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD*. Therapeutics and clinical risk management, 2015: p. 27-39.
64. Hirota, T., S. Schwartz, and C.U. Correll, *Alpha-2 Agonists for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy and Add-On Trials to Stimulant Therapy*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2014. **53**(2): p. 153-173.
65. Wang, L.-J., et al., *Attention deficit–hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 10229.
66. Castellanos, F.X., et al., *Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder*. Psychiatry Research, 1994. **52**(3): p. 305-316.
67. Banerjee, E. and K. Nandagopal, *Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD?* Neurochemistry International, 2015. **82**: p. 52-68.
68. Bauer, J., et al., *Hyperactivity and impulsivity in adult attention-deficit/hyperactivity disorder is related to glutamatergic dysfunction in the anterior cingulate cortex*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2018. **19**(7): p. 538-546.
69. Huang, X., et al., *The role of glutamate receptors in attention-deficit/hyperactivity disorder: From physiology to disease*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2019. **180**(4): p. 272-286.
70. Bollmann, S., et al., *Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Translational Psychiatry, 2015. **5**(6): p. e589-e589.
71. Edden, R.A.E., et al., *Reduced GABA Concentration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Archives of General Psychiatry, 2012. **69**(7): p. 750-753.
72. Ende, G., et al., *Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(2): p. 410-418.
73. Sciberras, E., et al., *Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence*. Current Psychiatry Reports, 2017. **19**(1): p. 1.
74. Rauh, V.A., et al., *Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children*. Pediatrics, 2006. **118**(6): p. e1845-59.
75. Thapar, A. and M. Cooper, *Attention deficit hyperactivity disorder*. The Lancet, 2016. **387**(10024): p. 1240-1250.

76. Pheula, G.F., L.A. Rohde, and M. Schmitz, *Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A case-control study in schools*. European child & adolescent psychiatry, 2011. **20**: p. 137-145.
77. Banerjee, T.D., F. Middleton, and S.V. Faraone, *Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder*. Acta Paediatrica, 2007. **96**(9): p. 1269-1274.
78. Lahey, B.B., et al., *Predictors of adolescent outcomes among 4-6-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Abnorm Psychol, 2016. **125**(2): p. 168-181.
79. Barkley, R.A., *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 2006.
80. Hoza, B., et al., *What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder?* Journal of consulting and clinical psychology, 2005. **73**(3): p. 411.
81. Gordon, C.T. and S.P. Hinshaw, *Parenting Stress and Youth Symptoms Among Girls With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Parenting, 2017. **17**(1): p. 11-29.
82. Gordon, C.T. and S.P. Hinshaw, *Parenting Stress as a Mediator Between Childhood ADHD and Early Adult Female Outcomes*. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 2017. **46**(4): p. 588-599.
83. Biederman, J., et al., *How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD*. Psychiatry Research, 2010. **177**(3): p. 299-304.
84. Dalsgaard, S., et al., *Conduct problems, gender and adult psychiatric outcome of children with attention-deficit hyperactivity disorder*. British Journal of Psychiatry, 2002. **181**(5): p. 416-421.
85. Drechsler, R., et al., *ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents*. Neuropediatrics, 2020. **51**(5): p. 315-335.
86. Elia, J., et al., *Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Pediatr, 2009. **155**(2): p. 239-44.e5.
87. Tsai, M.H., J.F. Hsu, and Y.S. Huang, *Sleep Problems in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Current Status of Knowledge and Appropriate Management*. Curr Psychiatry Rep, 2016. **18**(8): p. 76.
88. Kutuk, M.O., et al., *Migraine and associated comorbidities are three times more frequent in children with ADHD and their mothers*. Brain Dev, 2018. **40**(10): p. 857-864.
89. Brikell, I., et al., *Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study*. Biol Psychiatry, 2018. **83**(2): p. 173-180.
90. Caye, A., et al., *Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment*. Molecular Psychiatry, 2019. **24**(3): p. 390-408.

91. Nazarova, V.A., et al., *Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 1066988.
92. Wilens, T.E., *Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Clin Psychopharmacol, 2008. **28**(3 Suppl 2): p. S46-53.
93. Cortese, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2018. **5**(9): p. 727-738.
94. Swanson, C.J., et al., *Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat*. Neuropharmacology, 2006. **50**(6): p. 755-60.
95. Catalá-López, F., et al., *The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0180355.
96. Liu, Q., et al., *Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials*. J Clin Exp Neuropsychol, 2017. **39**(9): p. 854-865.
97. Arnsten, A.F., *The use of α -2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Expert Rev Neurother, 2010. **10**(10): p. 1595-605.
98. Khan, S.R., et al., *Chapter One - Bupropion Hydrochloride*. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 2016. **41**: p. 1-30.
99. Schmitt, K.C. and M.E. Reith, *The atypical stimulant and nootropic modafinil interacts with the dopamine transporter in a different manner than classical cocaine-like inhibitors*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e25790.
100. Wang, S.M., et al., *Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis*. J Psychiatr Res, 2017. **84**: p. 292-300.
101. Goodman, R., et al., *The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology*. J Child Psychol Psychiatry, 2000. **41**(5): p. 645-55.
102. Bersano, A., J. Engele, and M.K.E. Schäfer, *Neuroinflammation and Brain Disease*. BMC Neurol, 2023. **23**(1): p. 227.
103. Dunn, G.A., J.T. Nigg, and E.L. Sullivan, *Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder*. Pharmacol Biochem Behav, 2019. **182**: p. 22-34.
104. Rabinovici, G.D., M.L. Stephens, and K.L. Possin, *Executive dysfunction*. Continuum (Minneapolis), 2015. **21**(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry): p. 646-59.
105. Soto, E.F., et al., *Executive functions and writing skills in children with and without ADHD*. Neuropsychology, 2021. **35**(8): p. 792-808.

106. Miller, E.K., M. Lundqvist, and A.M. Bastos, *Working Memory 2.0*. Neuron, 2018. **100**(2): p. 463-475.
107. Bonham, M.D., et al., *Inhibitory Control Deficits in Children with Oppositional Defiant Disorder and Conduct Disorder Compared to Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis*. Research on Child and Adolescent Psychopathology, 2021. **49**(1): p. 39-62.
108. Diamond, A., *Executive Functions*. Annual Review of Psychology, 2013. **64**(1): p. 135-168.
109. Chevalier, N. and A. Blaye, *Setting goals to switch between tasks: Effect of cue transparency on children's cognitive flexibility*. Developmental Psychology, 2009. **45**(3): p. 782-797.
110. Miklós, M., et al., *Executive Function and Attention Performance in Children with ADHD: Effects of Medication and Comparison with Typically Developing Children*. Int J Environ Res Public Health, 2019. **16**(20).
111. Barkley, R.A., *Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD*. Psychol Bull, 1997. **121**(1): p. 65-94.
112. Willcutt, E.G., et al., *Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1336-46.
113. Kofler, M.J., et al., *Executive Functioning Heterogeneity in Pediatric ADHD*. J Abnorm Child Psychol, 2019. **47**(2): p. 273-286.
114. Coghill, D.R., et al., *Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis*. Biol Psychiatry, 2014. **76**(8): p. 603-15.
115. Arakawa, H., *Netrin-1 and its receptors in tumorigenesis*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(12): p. 978-87.
116. Cuesta, S., et al., *Dopamine Axon Targeting in the Nucleus Accumbens in Adolescence Requires Netrin-1*. Front Cell Dev Biol, 2020. **8**: p. 487.
117. Vassilev, P., et al., *Unique effects of social defeat stress in adolescent male mice on the Netrin-1/DCC pathway, prefrontal cortex dopamine and cognition (Social stress in adolescent vs. adult male mice)*. eNeuro, 2021. **8**(2).
118. Reynolds, L.M., et al., *Early Adolescence is a Critical Period for the Maturation of Inhibitory Behavior*. Cereb Cortex, 2019. **29**(9): p. 3676-3686.
119. Glasgow, S.D., et al., *Activity-Dependent Netrin-1 Secretion Drives Synaptic Insertion of GluA1-Containing AMPA Receptors in the Hippocampus*. Cell Reports, 2018. **25**(1): p. 168-182.e6.
120. Ziegler, L. and M. Schlegel, *Netrin-1: A Modulator of Macrophage Driven Acute and Chronic Inflammation*. Int J Mol Sci, 2021. **23**(1).

121. Glasgow, S.D., Ruthazer, E.S. and Kennedy, T.E. (2021), *Guiding synaptic plasticity: Novel roles for netrin-1 in synaptic plasticity and memory formation in the adult brain*. J Physiol, 599: 493-505.
122. Roth, L., et al., *The many faces of semaphorins: from development to pathology*. Cell Mol Life Sci, 2009. **66**(4): p. 649-66.
123. Zhang, L., et al., *Roles and Mechanisms of Axon-Guidance Molecules in Alzheimer's Disease*. Molecular Neurobiology, 2021. **58**(7): p. 3290-3307.
124. Mecollari, V., B. Nieuwenhuis, and J. Verhaagen, *A perspective on the role of class III semaphorin signaling in central nervous system trauma*. Front Cell Neurosci, 2014. **8**: p. 328.
125. Chapoval, S.P., *Neuroimmune semaphorins as costimulatory molecules and beyond*. Mol Med, 2018. **24**(1): p. 13.
126. Djerbal, L., et al., *Semaphorin 3A binding to chondroitin sulfate E enhances the biological activity of the protein, and cross-links and rigidifies glycosaminoglycan matrices*. bioRxiv, 2019: p. 851121.
127. Eastwood, S.L., et al., *The axonal chemorepellant semaphorin 3A is increased in the cerebellum in schizophrenia and may contribute to its synaptic pathology*. Molecular Psychiatry, 2003. **8**(2): p. 148-155.
128. Kang, H.J., et al., *Spatio-temporal transcriptome of the human brain*. Nature, 2011. **478**(7370): p. 483-489.
129. Carulli, D., F. De Winter, and J. Verhaagen, *Semaphorins in adult nervous system plasticity and disease*. Frontiers in synaptic neuroscience, 2021. **13**: p. 20.
130. Yamashita, N., et al., *Plexin-A4-dependent retrograde semaphorin 3A signalling regulates the dendritic localization of GluA2-containing AMPA receptors*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 3424.
131. Torre, E.R., C.A. Gutekunst, and R.E. Gross, *Expression by midbrain dopamine neurons of Sema3A and 3F receptors is associated with chemorepulsion in vitro but a mild in vivo phenotype*. Mol Cell Neurosci, 2010. **44**(2): p. 135-53.
132. Catalano, A., et al., *Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function*. Blood, 2006. **107**(8): p. 3321-9
133. Nojima, S., *Class IV semaphorins in disease pathogenesis*. Pathol Int, 2022. **72**(10): p. 471-487.
134. Carcea, I., et al., *Maturation of cortical circuits requires Semaphorin 7A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(38): p. 13978-83.
135. Gutiérrez-Franco, A., et al., *Semaphorin 7A as a Potential Therapeutic Target for Multiple Sclerosis*. Mol Neurobiol, 2017. **54**(6): p. 4820-4831.
136. Williams-Hogarth, L.C., et al., *Expression of semaphorins in developing and regenerating olfactory epithelium*. J Comp Neurol, 2000. **423**(4): p. 565-78.

137. Binamé, F., et al., *Disruption of Sema3A/Plexin-A1 inhibitory signalling in oligodendrocytes as a therapeutic strategy to promote remyelination*. EMBO Mol Med, 2019. **11**(11): p. e10378.
138. Okuno, T., Y. Nakatsuji, and A. Kumanogoh, *The role of immune semaphorins in multiple sclerosis*. FEBS Letters, 2011. **585**(23): p. 3829-3835.
139. LaGanke, C., et al., *Safety/tolerability of the anti-semaphorin 4D Antibody VX15/2503 in a randomized phase 1 trial*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017. **4**(4): p. e367.
140. Körner, S., et al., *The Axon Guidance Protein Semaphorin 3A Is Increased in the Motor Cortex of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis*. J Neuropathol Exp Neurol, 2016. **75**(4): p. 326-333.
141. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2013: Academic press.
142. Kaufman, J., et al., *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(7): p. 980-8.
143. Kaufman, J., L.D. Townsend, and K. Kobak, *The Computerized Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (KSADS): Development and Administration Guidelines*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2017. **56**(10): p. S357.
144. Unal, F., et al., *Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016 -Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği 2*. 2019.
145. Alkan, D., S. Kaner, and E. Tansel, *Investigation of psychometric properties of Conners' Parent Rating Scale Long Form-Revised for primary school students in TRNC*. Anatolian Journal of Psychiatry, 2020: p. 62.
146. Conners, C., et al., *Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity*. J Abnorm Child Psychol 26: 257-268. Journal of abnormal child psychology, 1998. **26**: p. 257-68.
147. Kaner, S., et al., *Conner's Teachers Rating Scale/ Revised Long: Assessing the Psychometric Characteristics of Turkish Children*. TURKISH JOURNAL CLINICAL PSYCHIATRY, 2011. **14**(3): p. 150-163.
148. Achenbach, T.M. and C. Edelbrock, *Child behavior checklist*. Burlington (Vt), 1991. **7**: p. 371-392.
149. Erol, N., *The adaptation and standardisation of the child behaviour checklist among 6-18 year-old Turkish children*. Eunethydis European Approaches to Hyperkinetic Disorders, 1995.
150. Achenbach, T.M., *Integrative guide for the 1991 CBCL/4-18, YSR, and TRF profiles*. (No Title), 1991.

151. Gioia, G.A., et al., *Behavior rating inventory of executive function: BRIEF*. 2000: Psychological Assessment Resources Odessa, FL.
152. Ga, G., *Behavior rating inventory of executive function*. Child Neuropsychol, 2000. **6**(3): p. 235-238.
153. Bakar, E.E., et al., *Behavioral rating inventory and laboratory tests measure different aspects of executive functioning in boys: A validity study*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2011. **21**(4): p. 302-316.
154. Karakaş S, D.D.E., *Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. 1. Baskı. ed. BİLNOT-Çocuk. Vol. Cilt I. 2011a, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;.
155. Karakaş S, D.D.E., *Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. BİLNOT-Çocuk. Vol. 1. Baskı. . 2011b, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. (p. 613-28).
156. Constantino, J.N., et al., *Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders*. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2000. **21**(1): p. 2-11.
157. Constantino, J.N., et al., *Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised*. Journal of autism and developmental disorders, 2003. **33**: p. 427-433.
158. Ünal, S., et al., *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan klinik örneklemde sosyal karşılıklılık: Okul örnekleminden elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırma*. Poster bildirisi, 2009. **19**.
159. Chorpita, B.F., et al., *Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale*. Behaviour research and therapy, 2000. **38**(8): p. 835-855.
160. Gormez, V., et al., *Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale-Child Version in a clinical sample*. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2017. **27**(1): p. 84-92.
161. Kaufman, A.S., et al., *Test Review: Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV)*. Journal of Psychoeducational Assessment, 2006. **24**(3): p. 278-295.
162. Uluç, S., et al., *Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV: Klinik bağlamda zekanın değerlendirilmesinde Türkiye için yeni bir dönem*. Turk Psikoloji Yazilari, 2011. **14**(28): p. 49.
163. Mazza, M.G., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: a meta-analysis and systematic review*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2020. **21**(5): p. 326-338.
164. Zheng, Q., et al., *Elevated levels of monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescents with non-suicidal self-injury*. BMC Psychiatry, 2022. **22**(1): p. 618.

165. Sauver, J.L.S., et al., *Early Life Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study*. Mayo Clinic Proceedings, 2004. **79**(9): p. 1124-1131.
166. Rowland, A.S., et al., *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence*. J Child Psychol Psychiatry, 2018. **59**(3): p. 213-222.
167. Vizzini, L., et al., *Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study*. Epidemiol Psychiatr Sci, 2019. **28**(5): p. 521-531.
168. Zhang, K., et al., *Cerebral blood flow characteristics of drug-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder with social impairment: Evidence for region-symptom specificity*. Front Neurosci, 2023. **17**: p. 1149703.
169. Huber, A.B., et al., *Signaling at the growth cone: ligand-receptor complexes and the control of axon growth and guidance*. Annu Rev Neurosci, 2003. **26**: p. 509-63.
170. Wang, J., et al., *Upregulation of Netrin-1 in the hippocampus mediates the formation of visceral hypersensitivity induced by maternal separation*. Front Mol Neurosci, 2022. **15**: p. 908911.
171. Chen, Z., et al., *Decreased Serum Netrin-1 as a Predictor for Post-Stroke Depression in Chinese Patients with Acute Ischemic Stroke*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020. **29**(10).
172. Zeng, Y., et al., *A Combined Pathway and Regional Heritability Analysis Indicates NETRIN1 Pathway Is Associated With Major Depressive Disorder*. Biol Psychiatry, 2017. **81**(4): p. 336-346.
173. Ward, J., et al., *Genome-wide analysis in UK Biobank identifies four loci associated with mood instability and genetic correlation with major depressive disorder, anxiety disorder and schizophrenia*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(11): p. 1264.
174. Li, Y., et al., *Association Between DCC Polymorphisms and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder*. Journal of Autism and Developmental Disorders, 2020. **50**(10): p. 3800-3809.
175. Ahn, E.H., et al., *Netrin1 deficiency activates MST1 via UNC5B receptor, promoting dopaminergic apoptosis in Parkinson's disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. **117**(39): p. 24503-24513.
176. Tepavčević, V., et al., *Early netrin-1 expression impairs central nervous system myelination*. Annals of Neurology, 2014. **76**(2): p. 252-268.
177. Mulero, P., et al., *Netrin-1 and multiple sclerosis: a new biomarker for neuroinflammation?* European Journal of Neurology, 2017. **24**(9): p. 1108-1115.
178. Sreenivas, N., et al., *Comprehensive immunoprofiling of neurodevelopmental disorders suggests three distinct classes based on increased neurogenesis, Th-1 polarization or IL-1 signaling*. Brain, Behavior, and Immunity, 2024. **115**: p. 505-516.

179. Aloe, L., et al., *Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use*. J Transl Med, 2012. **10**: p. 239.
180. Liu, D.-Y., et al., *The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD*. Molecular Neurobiology, 2015. **52**(3): p. 1467-1476.
181. Shim, S.-H., et al., *Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD)*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(8): p. 1824-1828.
182. Bilgiç, A., et al., *Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017. **26**(3): p. 355-363.
183. Guney, E., et al., *Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. Neuroscience Letters, 2014. **560**: p. 107-111.
184. Maness, L.M., et al., *The neurotrophins and their receptors: structure, function, and neuropathology*. Neurosci Biobehav Rev, 1994. **18**(1): p. 143-59.
185. Bilgiç, A., et al., *Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. European Child & Adolescent Psychiatry, 2017. **26**(3): p. 355-363.
186. Costa Dias, T.G., et al., *Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2013. **23**(1): p. 33-45.
187. Jacob, S., et al., *Assessment of plasma biomarkers for their association with Multiple Sclerosis progression*. Journal of Neuroimmunology, 2017. **305**: p. 5-8.
188. Zhou, H., et al., *Genetic Risk Variants Associated With Comorbid Alcohol Dependence and Major Depression*. JAMA Psychiatry, 2017. **74**(12): p. 1234-1241.
189. Matrone, C. and G. Ferretti, *Semaphorin 3A influences neuronal processes that are altered in patients with autism spectrum disorder: Potential diagnostic and therapeutic implications*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2023. **153**: p. 105338.
190. Yasuhara, T., et al., *Toxicity of semaphorin3A for dopaminergic neurons*. Neuroscience Letters, 2005. **382**(1): p. 61-65.
191. Díaz-Martínez, N.E., et al., *Recovery from experimental parkinsonism by semaphorin-guided axonal growth of grafted dopamine neurons*. Mol Ther, 2013. **21**(8): p. 1579-91.
192. Jun, G., et al., *PLXNA4 is associated with Alzheimer disease and modulates tau phosphorylation*. Ann Neurol, 2014. **76**(3): p. 379-92.
193. Good, P.F., et al., *A role for semaphorin 3A signaling in the degeneration of hippocampal neurons during Alzheimer's disease*. Journal of Neurochemistry, 2004. **91**(3): p. 716-736.

194. Gilabert-Juan, J., et al., *Semaphorin and plexin gene expression is altered in the prefrontal cortex of schizophrenia patients with and without auditory hallucinations*. Psychiatry Res, 2015. **229**(3): p. 850-7.
195. Hirsch, E., et al., *Distribution of semaphorin IV in adult human brain*. Brain Research, 1999. **823**(1): p. 67-79.
196. Eixarch, H., et al., *Semaphorins 3A and 7A: potential immune and neuroregenerative targets in multiple sclerosis*. Trends in Molecular Medicine, 2013. **19**(3): p. 157-164.



10. EKLER

Ek-1: Onam Formu

ONAM FORMU

Ben.....;

“ Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Netrin-1 ve Semaforin 3A, 4D, 7A düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularına tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜ’NÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

Adı Soyadı:

Tarih:

Protokol No:

Cinsiyeti: 1. Kadın 2. Erkek

Boy:

Kilo:

Doğum Tarihi:

Yaşı:

Okuduğu Sınıf:

Kardeş Sayısı (katılımcının kendisi dahil):

Kaçıncı kardeş olduğu:

Daha önce çocuk psikiyatri başvurusu: Yok () Var () Var ise nedeni

Eşlik eden tıbbi hastalık: Yok () Var () Var ise ne

Katılımcının Annesi; 0. Sağ 1. Ölmüş

Yaş:

Eğitim Düzeyi: 1. İlkokul () 2. Ortaokul () 3. Lise () 4. Lisans/ Yüksek lisans ()

Mesleği: 0. Çalışmıyor 1. İşçi 2. Memur 3. Serbest Meslek 4. Emekli

Tıbbi hastalık: 0. Yok 1. Var Var ise ne

Psikiyatrik hastalık: 0. Yok 1. Var Var ise ne

Katılımcının Babası; 0. Sağ 1. Ölmüş

Yaş:

Eğitim Düzeyi: 1. İlkokul () 2. Ortaokul () 3. Lise () 4. Lisans/ Yüksek lisans ()

Mesleği: 0. Çalışmıyor 1. İşçi 2. Memur 3. Serbest Meslek 4. Emekli

Tıbbi hastalık: 0. Yok 1. Var Var ise ne

Psikiyatrik hastalık: 0. Yok 1. Var Var ise ne

Anne ve Babasının Akrabalık Durumu: 0. Yok 1. Var Varsa akrabalık derecesi

Aile durumu: 1. A-B evli 2. A-B ayrı ()

Yaşadığı yer: 1. Köy () 2. İlçe () 3. Şehir ()

Ailenin aylık gelir miktarı: 1. 8500 TL altı 2. 8500-15000 TL arasında

3. 15000-30000 TL arasında 4. 30000 TL üstünde

Ailede psikiyatrik hastalığı olan var mı?

0. Yok ()

1. Var () Hangi akrabalar?.....

Hastalığın adı nedir?

İlaçla tedavi alıyor mu? Hayır () Evet () ise ilacın adı.....

Ek-3: Yenilenmiş Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (3-17 Yaş)

Çocuğun Adı:	Cinsiyeti: ☐ KIZ ☐ ERKEK
Doğum tarihi:/...../.....	Yaşı: Sınıfı:
Anne yada babasının Adı: Bugünün Tarihi:/...../..... Gün/Ay/Yıl	

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize 'Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü' sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0'ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3'ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1'i ya da 2'yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

	HİÇ DOĞRU DEĞİL Hiçbir zaman, nadiren	BİRAZ DOĞRU (BAZEN)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez Çok Sık sık)
1	0	1	2	3
2	0	1	2	3
3	0	1	2	3
4	0	1	2	3
5	0	1	2	3
6	0	1	2	3
7	0	1	2	3
8	0	1	2	3
9	0	1	2	3
10	0	1	2	3
11	0	1	2	3
12	0	1	2	3
13	0	1	2	3
14	0	1	2	3
15	0	1	2	3
16	0	1	2	3
17	0	1	2	3
18	0	1	2	3
19	0	1	2	3
20	0	1	2	3
21	0	1	2	3
22	0	1	2	3
23	0	1	2	3
24	0	1	2	3
25	0	1	2	3
26	0	1	2	3
27	0	1	2	3
28	0	1	2	3
29	0	1	2	3

Bu proje M.E.B. Eğitim Araştırma ve Geliştirme Dairesi tarafından desteklenmektedir.

Copyright 1997,2000 by Psychological Assessment Resource, Inc.

Türkçe çeviri ve uyarlama çalışması (*) Prof.Dr. Sema Karaer, Doç.Dr. Elvan Karacan, Yrd.Doç.Dr. Şener Büyükdöğertürk Aylin Ak ve Latife Özyayın Tarafından Psychological Assessment Resource, Inc izni ile yapılmıştır.

Ankara Üniversitesi Eğitim bilimleri fakültesi özel eğitim bölümü öğretim üyeleri.

		HİÇ DOĞRU DEĞİL Hiçbir zaman, nadiren	BİRAZ DOĞRU (BAZEN)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez Çok Sık sık)
30	Görevleri ve etkinlikleri düzenlemede güçlük çeker.	0	1	2	3
31	Sınırlıdır	0	1	2	3
32	Kıpır kıpırdır huzursuzdur.	0	1	2	3
33	Yalnız kalmaktan korkar.	0	1	2	3
34	Her şey her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.	0	1	2	3
35	Arkadaşlarının evine çok sık davet edilmez.	0	1	2	3
36	Başı ağrır.	0	1	2	3
37	Başladığı işi bitiremez.	0	1	2	3
38	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
39	Çok konuşur.	0	1	2	3
40	Yetişkinlerin işlerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
41	Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında iş ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
42	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
43	Pek çok korkusu vardır.	0	1	2	3
44	Mutlaka gerçekleştirdiği kalıpsal davranış biçimi vardır.	0	1	2	3
45	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
46	Hiçbir şeyi yokken hastalıktan yakınır.	0	1	2	3
47	Ofke patlaması vardır.	0	1	2	3
48	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır.	0	1	2	3
49	Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
50	Günlük etkinliklerde umutkandır.	0	1	2	3
51	Matematiği kavrayamaz.	0	1	2	3
52	Yemekte lokmalar arasında koşturup durur.	0	1	2	3
53	Karanlıktan, hayvanlardan ve böceklerden korkar.	0	1	2	3
54	Kendisi için çok yüksek hedefler koyar.	0	1	2	3
55	Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.	0	1	2	3
56	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
57	Alıngandır ya da başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
58	Ozensiz bir el yazısı vardır.	0	1	2	3
59	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
60	Utangaç, çekingendir.	0	1	2	3
61	Kendi hataları ya da yanlış davranışları nedeniyle başkalarını suçlar.	0	1	2	3
62	Yerinde duramaz.	0	1	2	3
63	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir.	0	1	2	3
64	Bir başkası ona ait şeyleri yeniden düzenlese bundan rahatsız olur.	0	1	2	3
65	Anne babasına ya da yetişkinlere yapışır.	0	1	2	3
66	Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
67	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
68	İstekleri hemen karşılanmalıdır kolayca sinirlenir.	0	1	2	3
69	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
70	Kincidir ya da öç almak ister.	0	1	2	3
71	Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder. (örneğin okul ödevleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar).	0	1	2	3
72	Başkalarıyla kıyaslandığında kendini küçük görür.	0	1	2	3
73	Çoğu zaman yorgun ve bitkindir görünür.	0	1	2	3
74	İmlası zayıftır.	0	1	2	3
75	Sık sık ve kolayca ağlar.	0	1	2	3
76	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
77	Ruh hali ani ve garipce bir şekilde değişir.	0	1	2	3
78	Çabalamaktan çabuk vazgeçer.	0	1	2	3
79	Dışsal uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
80	Sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır.	0	1	2	3

Ek-4: Yenilenmiş Connors Sınıf Öğretmeni Derecelendirme Ölçeği (3-17 Yaş)

Adı:	Cinsiyeti: ☐ KIZ ☐ ERKEK
Doğum tarihi:/...../.....	Yaşı: Sınıfı:
Bugünün Tarihi:/...../.....	

Yönerge: Aşağıdaki Aşağıda çocukların okulda yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, problemin son bir ay içerisinde görülme sıklığına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize "son bir ay içerisinde bu sorunun ne kadar görüldüğü" sorusuna sorunuz ve en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer bu problem hiçbir zaman görülüyorsa ya da nadiren ya da çok az 0'ı yuvarlak içine alınız. Eğer çok doğrusya ya da çok sık görülüyorsa 3'ü yuvarlak içine alınız. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1' ya da 2'yi yuvarlak içine alınız. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

		HİÇ DOĞRU DEĞİL Hiçbir zaman, nadiren	BİRAZ DOĞRU (BAZEN)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez Çok Sık sık)
1	Karşı gelir.	0	1	2	3
2	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
3	Öğrendiklerini hemen unutar.	0	1	2	3
4	Göründüğü kadarıyla gruba alınmaz.	0	1	2	3
5	Duyguları kolayca incinir.	0	1	2	3
6	Mükemmeliyetçidir.	0	1	2	3
7	Öfke patlamaları vardır, aniden parlayan önceden kestirilemeyen davranışlar gösterir.	0	1	2	3
8	Kolay beyecanlanır, düşünmeden hareket eder.	0	1	2	3
9	Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında, yaptığı işlerde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
10	Küstaktır.	0	1	2	3
11	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
12	Uzun süreli zihinsel caba gerektiren görevlerden (okul ödevleri ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır.	0	1	2	3
13	Takımlara ya da oyunlara en son seçilen kişilerden biridir.	0	1	2	3
14	Duygusal bir çocuktur	0	1	2	3
15	Her şey yerli yerinde olmalıdır.	0	1	2	3
16	Huzursuzdur ya da aşırı hareketlidir.	0	1	2	3
17	Başladığı işi bitiremez.	0	1	2	3
18	Kendisine söylenenleri dinlemiyor görünür.	0	1	2	3
19	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
20	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3

	HİÇ DOĞRU DEĞİL Hiçbir zaman, nadiren	BİRAZ DOĞRU (BAZEN)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez Çok Sık sık)	
21	Kelimedeki harfleri doğru sırada yazamaz.	0	1	2	3
22	Hiç arkadaşı yoktur.	0	1	2	3
23	Ürkektir, kolayca korkar.	0	1	2	3
24	Bir şeyleri tekrar tekrar kontrol eder.	0	1	2	3
25	Sık sık ve kolayca ağlar.	0	1	2	3
26	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
27	Görevleri ya da etkinlikleri düzenlemede güçlük çeker.	0	1	2	3
28	Görevlerde ya da oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmede güçlük çeker.	0	1	2	3
29	Sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
30	Beklenen düzeyde okuyamaz.	0	1	2	3
31	Nasıl arkadaş edineceğini bilemez.	0	1	2	3
32	Eleştiriye duyarlıdır.	0	1	2	3
33	Göründüğü kadarıyla ayrıntılarla çok fazla uğraşır.	0	1	2	3
34	Yerinde duramaz.	0	1	2	3
35	Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
36	Çok konuşur.	0	1	2	3
37	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
38	Hareket etmeden duramaz.	0	1	2	3
39	Uygun olmayan ortamlardan aşırı bir şekilde koşuşturur.	0	1	2	3
40	Okul çalışmalarına ilgisizdir.	0	1	2	3
41	Sosyal becerileri zayıftır.	0	1	2	3
42	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
43	Her şeyin düzgün ve temiz olmasını ister.	0	1	2	3
44	Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.	0	1	2	3
45	İstekleri hemen karşılanmalıdır, kolayca sinirlenir.	0	1	2	3
46	Sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır.	0	1	2	3
47	Kinidir ya da öç almak ister.	0	1	2	3
48	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
49	Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder. (örneğin okul ödevleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar)	0	1	2	3
50	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
51	Utangaç, çekingendir.	0	1	2	3
52	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
53	Her şey her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.	0	1	2	3
54	Ruh hali çok ani ve çarpıcı bir şekilde değişir.	0	1	2	3
55	Başkalarını böler ya da zorla araya girer. (Örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3
56	Matematikte zayıftır.	0	1	2	3
57	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını bitiremez. (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).	0	1	2	3
58	Dış uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
59	Huzursuzdur, her an ayakta ve hareket halindedir.	0	1	2	3

Bu proje M.E.B. Eğitim Araştırma ve Geliştirme Dairesi tarafından desteklenmektedir.

Copyright 1997,2000 by Psychological Assessment Resource, Inc.

Türkçe çeviri ve uyarlama çalışması (*) Prof.Dr. Sema Karar, Doç.Dr. Elvan Karacan, Yrd.Doç.Dr. Şener Büyükböyük Aylin Ak ve Latife Özyayın Tarafından Psychological Assessment Resource, Inc imi ile yapılmıştır.

Ankara Üniversitesi Eğitim bilimleri fakültesi özel eğitim bölümü öğretim üyeleri.

Ek-5: Sosyal Cevaplılık Ölçeği

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

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

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

	D	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
31	Bir şey hakkında düşünmeye başladığı zaman kendini onu düşünmekten alı koyamaz.					
32	Kişisel bakımı iyidir.					
33	Nazik olmaya çalışsa bile sosyal ortamlarda garip kaçan davranışları olur.					
34	Yakın arkadaş olmak isteyen kişilerden kaçınır.					
35	Karşılıklı konuşmalarda konunun akışını takip etmekte zorlanır.					
36	Kendinden büyük olanlarla ilişki kurmakta zorlanır.					
37	Yaşlılarıyla ilişki kurmakta zorlanır.					
38	Karşısındaki kişinin duygusal durumundaki değişikliği anlayışla karşılayarak ona uygun şekilde davranır. (örneğin; oyun arkadaşının mutlu bir anda hüznlendiğini hissederse)					
39	Sadece belirli alanlara ilgi duyar.Bunların sayısı etrafındakilerle kıyaslandığında azdır.					

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

	F	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
50	Sık sık tekrar ettiği garip hareketleri vardır. (El çırpma ya da sallanma gibi) Evet ise belirtiniz:_____					
51	Soruları doğrudan cevaplamada güçlük çeker; konunun etrafında dönüp durduğu olur.					
52	Gereksiz yere çok yüksek sesli konuştuğunun ya da çok ses çıkardığının farkına varır.					
53	Ses tonu gariptir (robot gibi ya da ders verir gibi konuştuğu söylenebilir)					
54	İnsanlara değersiz nesnelermiş gibi davranır.					
55	Bir kişiye çok yakınlaştığı, kişisel sınırlarını zorladığı anı hemen fark eder.					
56	Konuşan iki kişinin arasına girer.					
57	Çevresindekiler tarafından sık sık kızdırılır.					
58	Bir konunun belirli noktaları üzerine çok yoğun eğildiği için bütünü görmekte zorlanır. (örneğin, bir hikayede neler olduğunu anlatması istendiğinde, sadece kahramanların kıyafetlerini anlatır.)					
59	Çok şüphelidir.					

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

Ek-6: Etik Kurul Karar Yazısı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Netrin-1 ve Semaforin 3A, 4D, 7A düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması - Başvuru No: 2023000279(2023/279)	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Saadettin Burak AÇIKEL	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:105-291-23	Tarih: 11 Mayıs 2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

CALISMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof Dr Hakan ERGÜN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		İmza
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Berna ARDA	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hatice ILGIN RUHI	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Emel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Zahide Çiler BÜYÜKATALAY YALDIZ	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Rezzak YILMAZ	Nöroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Serkan AKBULUT	Cerrahi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Miraç YILDIRIM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	
Dr.İrem KAR	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	