



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA SPARC, SPARCL-1/ HEVİN VE TROMBOSPONDİN-1
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Nilüfer YILDIZ KISMET

**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 VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA SPARC, SPARCL-1/ HEVİN VE TROMBOSPONDİN-1
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Nilüfer YILDIZ KISMET

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 ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Sparc, Sparcl-1/ Hevin, Trombospondin-1 Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından, 14.12.2023 tarihinde, İ11-778-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nilüfer Yıldız Kısmet

Tarih: 15.08.2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Sparc, Sparc1-1/Hevin, Trombospondin-1 Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

ORJİNAL LİK RAPORU

% 11	% 10	% 9	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.cocukergen2023.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	cankayaram.meb.k12.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Nilüfer YILDIZ KISMET	Sınav tarihi: 15/ 08/ 2024
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: : “Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması”			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana kazandırdığı bilgi ve mesleki becerinin yanında tez sürecim boyunca kıymetli önerileriyle yol gösteren, bilgi birikiminden ve deneyimlerinden çokça yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL' e,

İyi bir hekimliğe giden yolun adalet, merhamet, hoşgörü ve özveriye sahip iyi bir birey olmaktan geçtiğini gösteren, başta etik değerler ve meslek ilkeleri olmak üzere asistanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, öğrencisi olduğum için her daim çok şanslı hissedeceğim değerli hocam Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a,

Asistanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve yönlendirmelerinden çokça faydalandığım, hekimlik hayatımda her daim örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ'e,

Bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, her konuda ve koşulda destek ve anlayışını hissettiğim, akademisyenliği ve klinisyenliğiyle ufkumuzu genişleten değerli hocam Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN'a,

Tezimin biyokimyasal analiz kısmında kıymetli katkılarıyla yol gösteren Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR'a

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden istifade etme fırsatı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ'a ve Prof. Dr. Özlem ÖZCAN'a ve Doç. Dr. Özhan YALÇIN'a

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Doç. Dr. R. Duygu TEMELTÜRK ve Doç. Dr. Sabide Duygu UYGUN'a, ve başta Dr. Banu KAYMAK, Dr. Yağmur ÖZGÜR ve Kübra Dilara AYNİGÜL' e olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplama sürecinde ve motivasyona ihtiyaç duyduğum her anda destek olan sevgili Semiha UYAROĞLU'na ve kliniğimizde severek birlikte görev aldığım psikologlarımız, hemşirelerimiz, sosyal hizmet uzmanımız ve personelimize,

Tanıştığımız ilk günden beri yol arkadaşlığı yaptığımız, birlikte olmanın huzur ve mutluluk verdiği, her daim samimiyetlerini hissettiğim, varlıklarından güç bulduğum, hayatımın vazgeçilmezleri olan canım arkadaşlarım, eşkıdemlerim, Dr.Rabia ENİŞ'e, Dr. Sıla Kutlar KAPICI'ya ve Dr. Berat Merih YETİM'e

Hayatımdaki tüm süreçlerde büyük özveriyle yanımda olan sevgili teyzelerime,

Bütün eğitim hayatımda her türlü nazımı çeken, bu süreçte en büyük emeği olan, her ihtiyacımı karşılayan, mücadeleci tutumuyla tüm zorlukların üstesinden gelinebileceğini öğreten, şefkatiyle sarmalayan, canım anneme ve koşulsuz sevgisini ve desteğini her koşulda hissettiren, verdiği hayat öğretileriyle şekillenmemi sağlayan, hayatta başarabileceklerime olan inancıyla bu süreci inşa eden canım babama, doğmadan önce bile yanımda olan biricik ikizime ve doğduktan sonra her zaman yanımda olan ve her zaman yanımda olacağını bildiğim sevgili abime,

Son olarak hayattaki en büyük şansım, hayat arkadaşım, sığınağım, merhametine, şefkatine, iyi kalbine hayran olduğum en büyük destekçim sevgili eşim Malik KISMET'e ve onu yetiştiren sevgili Erol babama ve Filiz anneme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nilüfer YILDIZ KISMET

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	iv
İçindekiler	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller Dizini	xii
Tablolar Dizini	xiii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	8
4.1.1. Tanım ve Tarihçe	8
4.1.2. Tanı ve Klinik Seyir	8
4.1.3. Psikiyatrik Komorbiditeler	11
4.1.4. Fiziksel Komorbiditeler	11
4.1.5. Epidemiyoloji	12
4.1.6. Etiyoloji	12
4.1.6.1. Çevresel Faktörler	12
4.1.6.2. Genetik Faktörler	13
4.1.6.3. Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Faktörler	14
4.1.6.4. Nörokimyasal Faktörler	15
4.1.7. DEHB ve Otistik Özellikler	15
4.1.8. DEHB ve Yürütücü İşlevler	16
4.1.9. DEHB ve İnflamasyon	16
4.1.10. DEHB ve Sinaptik Disfonksiyon	18
4.1.10.1. Sinaptogenezis	18
4.1.10.2. Sinaptogeneziste Astrositlerin Rolü	19
4.1.10.3. DEHB ve Sinaptik Disfonksiyon Arasındaki İlişki	21
4.1.11. DEHB ve Eksitasyon/ İnhibisyon Dengesi	23
4.1.11.1. Eksitasyon/ İnhibisyon Dengesi	23

4.1.11.2. Eksitasyon/ İnhibisyon Dengesinde Astrositlerin Rolü	24
4.1.11.3. DEHB İle Eksitasyon/inhibisyon Dengesinin İlişkisi	25
4.2. Astrositler ve Matriselüler Proteinler	25
4.2.1. Astrositler	25
4.2.2. Matriselüler proteinler	26
4.2.2.1. Sparc Protein Ailesi	27
4.2.2.2. Trombospondin Protein Ailesi	30
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
5.1. Örneklem	33
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri	33
5.3. Örneklem Büyüklüğü	35
5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci	35
5.5. Veri Toplama Yöntemleri	36
5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu	36
5.5.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	36
5.5.3. Connors Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu	37
5.5.4. Connors Öğretmen Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu	37
5.5.5. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği	37
5.5.6. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu	38
5.5.7. Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebeveyn Formu	38
5.5.8. Sosyal Cevaplılık Ölçeği	39
5.5.9. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	39
5.5.10. Biyokimyasal Ölçümler	40
5.6. İstatistiksel Analiz	40
6. BULGULAR	41
6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	41
6.2. Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	44
6.3. Grupların Serum Sparc, Sparcl-1/ Hevin, Trombospondin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	48
6.4. Serum Sparc, Sparcl-1/ Hevin, Trombospondin-1 Düzeylerinin Ölçek Puanlarıyla Karşılaştırılması	49
7. TARTIŞMA	57
7.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması	57
7.2. Kullanılan Ölçeklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması	58

7.3. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması	59
7.4. Çalışmanın Güçlü Yönleri	63
7.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları	64
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
9. KAYNAKÇA	67
10. EKLER	88
Ek-1: Onam Formu	88
Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu	100
Ek-3: Yenilenmiş Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (3-17 Yaş)	101
Ek-4: Yenilenmiş Conners Sınıf Öğretmeni Derecelendirme Ölçeği (3-17 Yaş)	103
Ek-5: 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği	105
Ek-6: 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu	107
Ek-7: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebevyn Formu	109
Ek-8: Sosyal Cevaplılık Ölçeği	112
Ek-9: Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon ölçeği	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aβ	: beta amiloid
AMPA	: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMPAR	: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
ApoE	: Apolipoprotein E
BAIAP2	: brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein-2
C1q	: Complement component 1q
CADÖ-YU	: Connors Anababa Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu
CÖDÖ-YU	: Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu
ÇDDÖ	: 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği
ÇDDÖ-ÖBF	: 6-18 Yaş Grubu Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu
ÇDŞG-ŞY-T	: Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Versiyonu
DAT1	: Dopamine Transporter-1
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DM	: Diabetes Mellitus
DRD4	: Dopamine Receptor D4
DSM-2	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-2
DSM-3	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-3
DSM-4	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-4
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5
DTI	: Diffusion Tensor Imaging
DUSP6	: Dual Specificity Phosphatase 6
E/İ	: Eksitasyon/İnhibisyon
ECM	: Extraceluler Matrix
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENIGMA	: Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles
ER	: endoplazmik retikulum
fMRI	: functional Magnetic Resonance Imaging
FOXP2	: Forkhead box protein P2
GluA2	: glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 2
GluN1	: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1
GluN2B	: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2 B

GRIN2A	: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A
GRIN2B	: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B
GAT	: Gama Amino Bütirik Asid Transporter
GABA	: Gama Amino Bütirik Asid
GWAS	: Genome Wide Association Study
HTR1B	: 5-hydroxytryptamine receptor 1
5-HTT	: 5-hydroxytryptamine Transporter
ICD-11	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması 11. Revizyonu
KBB	: kan beyin bariyeri
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
LTD	: Long term depression
LTP	: Long term potantiation
MCP	: Matricelüler proteins
MEF2C	: Myocyte-Specific Enhancer Factor 2C
Mertk	: MER proto-oncogene, tyrosine kinase
Megf10	: Multiple Epidermal Growth Factor-Like Domains Protein 10
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NMDAR	: N-Metil-D-Aspartat receptor
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PFK	: prefrontal korteks
PSD95	: postsynaptic density protein 95
RÇKDÖ	: Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
SCÖ	: Sosyal Cevaplılık Ölçeği
SNAP25	: synaptosome associated protein 25
Sparc	: Secreted protein acidic and rich in cysteine
Sparcl-1	: Secreted protein acidic and rich in cysteine like -1
TGFβ	: Transforming growth factor beta
TNFα	: Tumor necrosis factor alpha
Tsp-1	: Trombospondin-1
YİYDDE	: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebeveyn Formu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	DSM-5'e Göre DEHB Tanı Kriterleri	9
Şekil 6.1.	DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Sparc Düzeylerinin Sütun Grafiği	49
Şekil 6.2.	DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Hevin, Trombospondin-1 düzeyleri ve Sparc/Hevin Oranının Kutu Grafiği	49
Şekil 6.3.	DEHB Grubundaki katılımcıların ÇDDÖ Alt Ölçek Skorları ile Sparc, Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri arasında korelasyon ısı haritası	50



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 6.1.	DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımlarının Karşılaştırılması	41
Tablo 6.2.	Annelerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	42
Tablo 6.3.	Babaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	43
Tablo 6.4.	Ailelerin sosyoekonomik, sosyokültürel statü düzeylerinin DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	44
Tablo 6.5.	6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeğinin Alt Test Puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	44
Tablo 6.6.	Connors Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu Alt Ölçek Puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	45
Tablo 6.7.	Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	46
Tablo 6.8.	YİYDDE alt başlıklık puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	47
Tablo 6.9.	Sosyal Cevaplılık Ölçeği puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	47
Tablo 6.10.	DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 6.11.	DEHB Katılımcıların ÇDDÖ Alt Ölçek Puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar.....	50
Tablo 6.12.	DEHB Katılımcıların Connors Anababa Ölçeği-Alt Ölçeklerinin Puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar	51
Tablo 6.13.	DEHB Katılımcıların ÇDDÖ-ÖBF Alt Ölçek Skorları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar.....	52
Tablo 6.14.	DEHB Grubu Connors Öğretmen Değerlendirme Ölçeği puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar.....	53
Tablo 6.15.	DEHB Grubub RÇKDÖ puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar	54
Tablo 6.16.	DEHB Katılımcıların YİYDDE Ebeveyn Ölçeği Skorları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar.....	55
Tablo 6.17.	DEHB Katılımcıların Sosyal Cevaplılık Ölçeği Puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar.....	56
Tablo 6.18.	DEHB Katılımcıların Sosyal Cevaplılık Ölçeği Toplam Puanına göre Gruplandırıldıktan Sonra Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	56

1. ÖZET

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Amaç: Beyin gelişiminin çeşitli basamaklarında, beyindeki eksitasyon/inhibisyon dengesinde, nöroinflamasyon, sistemik inflamasyon ve otoimmünite süreçlerinde kritik rollerinin olduğu gösterilen beyinde astrosit kaynaklı yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinlerinden, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) etiyojisinde rolü olabileceği düşünülen Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1'in serum düzeyleri ölçülerek, DEHB etiopatogenezindeki rolleri hakkında bilgi edinmek, bu proteinlerin DEHB'nin klinik özellikleri ile olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, kapsamlı bir psikiyatrik değerlendirme sonucunda Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM-5) tanı kriterlerine göre DEHB tanısı konulan, eşlik eden ek psikiyatrik ve tıbbi hastalığı olmayan, normal entelektüel düzeye sahip olarak değerlendirilen, 6-12 yaş aralığındaki, 46 çocuk çalışmanın DEHB grubuna; 6-12 yaş aralığında psikiyatrik ve tıbbi hastalığı olmayan 40 sağlıklı çocuk çalışmamızın kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Klinisyen tarafından katılımcılara ÇGDŞ-ŞY-T uygulanmıştır. Katılımcıların kendilerine 'Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'(RÇKDÖ); katılımcıların ebeveynlerine 'Sosyodemografik Veri Formu' 'Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu' (CADÖ-YU), '6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği'(ÇDDÖ), 'Sosyal Cevaplılık Ölçeği' (SCÖ) ve 'Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri' (YİYDDE); DEHB grubunu oluşturan katılımcıların öğretmenlerine '6-18 Yaş Grubu Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu' (ÇDDÖ-ÖBF) ve 'Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Form'u (CÖDÖ-YU) doldurtulmuştur. Katılımcılardan alınan periferik venöz kan örneklerinden ELISA yöntemi ile serum Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: DEHB grubunda serum Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu

bulunmuştur. DEHB’li çocuklarda serum Sparc düzeylerinin yürütücü işlevlerdeki bozulmaları gösteren yüksek YİYDDE puanları ile negatif yönde ilişki gösterdiği, Trombospondin-1 düzeylerinin ise ÇDDÖ ile değerlendirilen çeşitli sorun alanlarıyla pozitif yönde bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, serum Sparc düzeylerinin ve Sparc / Hevin oranlarının SCÖ eşik değerinin üstünde puan alan DEHB’li çocuklarda, SCÖ eşik değerinin altında puan alan DEHB’li çocuklara göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç: DEHB’li çocuklarda Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koyan ve bu proteinlerin DEHB’nin klinik özellikleri ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bilindiği kadarıyla literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmadan elde edilen bulgular farklı sinaptik proteinlerle DEHB patofizyolojisinde sinaptik mekanizmaların rolünü vurgulayan çalışmalara katkı sağlamıştır. DEHB ile Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 arasındaki nedenselliğin belirlenebilmesi ve sonuçların genelleştirilebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Sparc, Sparcl-1, Hevin, Trombospondin-1

2. ABSTRACT

A Comparison of Sparc, Sparcl-1/Hevin, and Thrombospondin-1 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Healthy Controls

Aim: The aim of this study is to measure the serum levels of Sparc, Sparcl-1/Hevin, and Thrombospondin-1, non-structural extracellular matrix proteins derived from astrocytes in the brain that play critical roles in various stages of brain development, the balance of excitation/inhibition in the brain, neuroinflammation, systemic inflammation, and autoimmune processes. By assessing these proteins, which could potentially serve as biomarkers for ADHD, we seek to understand their roles in the etiopathogenesis of ADHD and evaluate their relationships with the clinical features and symptom severity of ADHD.

Materials and Methods: A total of 46 children between the ages of 6 and 12 years who applied to the Ankara University Faculty of Medicine, Child and Adolescent Mental Health and Diseases outpatient clinic and were diagnosed with ADHD according to the DSM-5 diagnostic criteria as a result of a comprehensive psychiatric evaluation were included in the study. The ADHD group consisted of children who exhibited no comorbid psychiatric and medical illness and were evaluated as having a normal intellectual level. The control group consisted of 40 healthy children between the ages of 6 and 12 years without psychiatric and medical illness. Prior to participation in the study, children and their parents were provided with comprehensive information about the study and were required to sign an informed consent form. In order to exclude comorbid psychiatric diagnoses, the K-SADS-PL-DSM-5-T was administered by a clinician. The participants themselves were administered the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS), while their parents were given the Sociodemographic Data Form, the Conners Parent Rating Scale-Revised Long Form (CPRS-R:L), Child Behavior Checklist for Ages 6-18 (CBCL/ 6-18), and the Social Responsiveness Scale (SRS). Furthermore, the educators of the participants in the ADHD group were requested to complete Child Behavior Checklist for Ages 6-18- Teacher Report Form (CBCL-TRF) and the Conners Teacher Rating Scale-Revised Long Form (CTRS-R:L). Serum levels of Sparc, Sparcl-1/Hevin, and Thrombospondin-1 were quantified by ELISA methodology in peripheral venous blood samples obtained from the participants with their informed consent.

Results: The findings revealed that serum levels of Sparc, Sparcl-1/Hevin, and Thrombospondin-1 were statistically significantly lower in the ADHD group compared to the healthy control group. In children with ADHD, serum Sparc levels were found to be negatively correlated with high BRIEF scores, indicating impairments in executive function. Conversely, thrombospondin-1 levels were found to be positively correlated with various problem areas assessed with the CBCL. Moreover, serum Sparc levels and Sparc/Hevin ratios were found to be reduced in children with ADHD who exhibited scores exceeding the SRS threshold value, in comparison to children with ADHD who demonstrated scores below the SRS threshold value.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study in the literature to reveal that Sparc, Sparcl-1/Hevin, and Thrombospondin-1 levels are significantly lower in children with ADHD compared to healthy controls. Furthermore, this study examines the relationship between these proteins and the clinical features of ADHD, as well as the correlation between protein levels and symptom severity. The findings of the study have contributed to a growing body of research underscoring the role of synaptic mechanisms in the pathophysiology of ADHD, with different synaptic proteins emerging as potential candidates. Further studies are needed to determine and generalize the causality between ADHD and Sparc, Sparcl-1/Hevin, and Thrombospondin-1.

Key Words: attention deficit and hyperactivity disorder, Sparc, Sparcl-1, Hevin, Thrombospondin-1

3. GİRİŞ

Nörogelişimsel bozukluklar; bilişsel, davranışsal, iletişimsel ve motor becerilerde çeşitli bozuklukların görüldüğü, beynin gelişim ve olgunlaşma sürecindeki anormalliklerden kaynaklanan bozukluklardır [1]. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), süregelen, işlevsellikte bozulmaya yol açacak düzeyde dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, sık görülen bir nörogelişimsel bozukluktur. DEHB okul çağındaki çocukların %5-8' inde görülmekte olup, çocukluk çağında tanı alan bu kişilerin; %60-85' inin ergenlik döneminde de DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı, %60' ının ise yetişkinlik döneminde de DEHB kaynaklı semptomlara sahip olduğu bilinmektedir [2]. DEHB semptomları kişilerin; aile, iş ve sosyal ortamlarında, okulda ve akran ilişkilerinde işlevselliği bozan çeşitli sorunlara neden olmaktadır [3, 4].

DEHB tanısı, DSM-5 ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-11. Revizyonu (ICD11) gibi tanısal sınıflandırma sistemlerini temel alan, kişiyle ve kişinin diğer bilgi kaynaklarıyla (ebeveynler, diğer aile üyeleri, öğretmenler) yapılan klinik görüşme ve değerlendirmelere dayanır [5]. Tek başına derecelendirme ölçekleri, nöropsikolojik testler veya nörogörüntüleme incelemeleri ile tanı konulamamaktadır. Tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için yeterli prediktif güce sahip biyobelirteçler bulunmamaktadır [6].

Nörogelişimsel bozuklukların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genomik araştırmalardaki gelişmeler, çeşitli psikiyatrik ve nörogelişimsel bozuklukların sinaptopati olarak adlandırılan olası bir sinaptik etiyolojisini ortaya çıkarmıştır.[7, 8] Dinlenme durumu fMRI ve DTI çalışmaları; çeşitli psikiyatrik ve nörogelişimsel bozuklukların nöral bağlantının bozulduğu diskonneksiyon sendromları olduğunu göstermiştir [9, 10]. Yapılan bazı çalışmalar eksitasyon ve inhibisyon dengesizliğinin (E/I dengesizliği) nörogelişimsel bozukluklarda ortak bir mekanizma olduğunu öne sürmektedir [11, 12]. DEHB'nin etiyolojisinde rol alan faktörler tam olarak bilinmemekte olup yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda DEHB'nin etyolojisinin biyolojik temelli ve multifaktöriyel olduğu belirtilmektedir [13]. DEHB'deki davranışsal ve işlevsel bozulmaların yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkması, beyin gelişimi sırasında bazı anormalliklerin olabileceğini düşündürmektedir [14]. Diğer nörogelişimsel bozukluklarda olduğu gibi, DEHB'nin temelinde de nörogenezi, sinaptogenezi, miyelinleşmeyi, nöronal ve glial proliferasyonu ve migrasyonu etkileyen anormal nöral gelişimin olduğu belirtilmektedir [15]. Ayrıca nöroinflamasyonun DEHB'nin temel nöropatolojik mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir [16].

Nöronal proliferasyon, sinaptogenez, sinaptik budanma, sinaptik plastisite, nöronal migrasyon, nöral devrelerin düzenlenmesi, eksitasyon/inhibisyon dengesi ve nöroinflamasyon süreçlerinde önemli fonksiyonları olan astrositlerden [17–19] salgılanan yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinleri (ECM) bu süreçlerde çeşitli roller oynamaktadır. Bu proteinlerinden Sparc'ın hücre doku gelişimi ve onarımını düzenlediği ayrıca hücre ve ECM arasındaki etkileşimleri modüle ettiği ve Sparcl-1/ Hevin ile Trombospondin-1'in ise sinaps oluşumu ve fonksiyonunu düzenlediği bilinmektedir [20–22].

DEHB'deki farklılaşmış beyin yapısı, beyindeki eksitasyon/inhibisyon dengesinin bozulması ve sinaptik disfonksiyon gibi etyolojik faktörler göz önüne alındığında, astrosit kaynaklı yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinlerinin araştırılması; DEHB'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında ve DEHB'nin etyolojik kökeninin aydınlatılmasında yol gösterici olabilir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde DEHB ve beyinde astrosit kaynaklı yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinlerinden Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 proteinlerinin ilişkisini araştıran ve bu proteinlerin DEHB'nin klinik özellikleri ve belirti şiddeti ile olan ilişkisini değerlendiren başka çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmanın Hipotezleri:

- DEHB ve kontrol grubu arasında serum Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri arasında fark vardır.
- DEHB grubunda Sparc, Sparcl- 1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri ile DEHB klinik özellikleri arasında ilişki vardır.
 - DEHB grubunda Sparc, Sparcl- 1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri ile 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği puanları arasında ilişki vardır.
 - DEHB grubunda Sparc, Sparcl- 1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri ile Connors Anababa Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu puanları arasında ilişki vardır.
 - DEHB grubunda Sparc, Sparcl- 1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri ile Sosyal Cevaplılık Ölçeği puanları arasında ilişki vardır.

- DEHB grubunda Sparc, Sparcl- 1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri ile Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri puanları arasında ilişki vardır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

4.1.1. Tanım ve Tarihçe

DEHB, erken başlangıçlı, süregelen, işlevsellikte bozulmaya yol açacak düzeyde gelişimsel düzeyle orantısız dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize, okul, toplum, iş ve sosyal ilişkilerle ilgili faaliyetleri olumsuz etkileyen, en yaygın nörogelişimsel bozukluklardan birisidir [23, 24].

Dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri çocuklarda son 200 yıldır tanımlanmaktadır. Tarihsel bir perspektiften bakıldığında, Melchior Adam Weikard'ın 1775 yılında DEHB'ye benzer bir bozukluğu ilk kez tanımladığı, bunu 1798 yılında Sir Alexander Crichton'un tanımının izlediği; Heinrich Hoffman M.D.'nin 1844 yılında DEHB'li çocuklar için popüler bir alegori olarak kullanılan 'Fidgety Phil' karakterini yarattığı ve Dr. George Frederic Still'in 1902 yılında İngiliz tıp dergisi Lancet'te DEHB'ye oldukça benzer bir durumu tanımladığı görülmektedir [25, 26]. 1937'de psikiyatrist Charles Bradley, Rhode Adasındaki bir evde çocuklara baş ağrılarını hafifletmek için bir amfetamin olan benzedrine sülfat uygulamış ve beklenmedik bir şekilde okul performansında, sosyal etkileşimlerde ve duygusal tepkilerde iyileşmeler olduğunu gözlemlemiştir [27]. DSM-II, 1968'de bozukluğu "Çocukluk Döneminin Hiperkinetik Reaksiyonu" olarak tanımlamıştır [28]. Dikkat Eksikliği Bozukluğu terimi ilk kez 1980 yılında DSM-III' de kullanılmıştır [29]. Yıllar içinde çeşitli revizyonlardan geçen DEHB tanımlaması son olarak, 2013 yılında DSM-5' de yapılmış ve DEHB nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmıştır [24].

4.1.2. Tanı ve Klinik Seyir

DEHB tanısı, DSM-5 ve ICD11 gibi tanısal sınıflandırma sistemlerini temel alan, kişiyle ve kişinin diğer bilgi kaynaklarıyla (ebeveynler, diğer aile üyeleri, öğretmenler) yapılan klinik görüşme ve değerlendirmelere dayanır [5]. Kişinin; gelişimsel ve tıbbi hikayesinin sorgulanması, birlikte bulunabilecek tanılarının değerlendirilmesi ve şüphelenilen durumlarda gerekli laboratuvar testlerinin, görüntüleme yöntemlerinin ve/veya nöropsikiyatrik değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir [30]. Tek başına derecelendirme ölçekleri, nöropsikolojik testler veya nörogörüntüleme incelemeleri ile tanı

konulamamaktadır. Tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için yeterli prediktif güce sahip biyobelirteçler bulunmamaktadır [6].

DSM-5'e göre DEHB tanısı konulabilmesi için 'dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik alanlarındaki dokuz kriterden altısının karşılanması, bu semptomların en az iki farklı mekanda görülmesi, 12 yaş öncesinde başlaması ve kişinin işlevselliğinde bozulmaya yol açması gerekmektedir. Tanı konulabilmesi için bu semptomlar en az 6 aydır sürmeli ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır. 17 yaş ve üzerinde ise 'dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik alanlarındaki dokuz kriterden beşinin karşılanması yeterlidir [24].

1) Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı ya da daha çok belirti en az altı ay sürmektedir.
Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanca tutumun yahut verilen görevleri ya da yönergeleri anlamayamamanın bir dışa vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.
a) Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte veya etkinlikler sırasında yanlışlar yapar.
b) Çoğu kez, işi yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.
c) Çoğu kez, doğrudan kendine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.
d) Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da sorumlulukları tamamlıyamaz.
e) Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
f) Çoğu kez, zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.
g) Çoğu kez, işi yahut etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder.
h) Çoğu kez, dış uyarılarla dikkati kolaylıkla dağılır.
i) Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanlıktır.
2) Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (veya daha çok) belirti en az altı ay sürmektedir.
Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanca tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlamayamamanın bir dışa vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.
a) Çoğu kez, kıpırdanır veya ayaklarını vurur yahut oturduğu yerde kıvrılır.
b) Çoğu kez, oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
c) Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri ergenlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
d) Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.
e) Çoğu kez, "her an hareket halinde" dir, "motor takılmış" gibi davranır.
f) Çoğu kez, aşırı konuşur.
g) Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.
h) Çoğu kez, sırasını bekleyemez.
i) Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.
B) On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik yahut aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.
C) Birkaç dikkatsizlik veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.
D) Bu belirtiler, toplumsal, okulla yahut işle ilgili işlevselliği bozulduğuna veya işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.
E) Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Şekil 4.1. DSM-5'e Göre DEHB Tanı Kriterleri [24]

Okul öncesinde DEHB'li çocuklar sıklıkla agresif ve yıkıcı davranışlar sergilerken zayıf akran ilişkileri, kreş ve benzeri erken eğitim ortamlarından uzaklaştırılma, kaza sonucu yaralanmalar gibi zorluklarla karşılaşmakta, beslenme ve uyku alanlarında sorunlar yaşamaktadır. Okul öncesi dönemdeki çocukların ebeveynleri aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve dikkatsizlik belirtilerinin yanı sıra öfke nöbetleri, saldırganlık, karşı gelme, uyumsuzluk ve komorbid bozukluklarla ilgili işlev bozukluğu açısından tedavi arayışına girmektedirler [31, 32].

DEHB'li okul öncesi çocuklar, DEHB'li okul çağındaki çocuklarla karşılaştırıldığında benzer bir bozulma ve komorbidite örüntüsüne sahiptir. Yaklaşık %70'inde en az bir komorbidite bulunmaktadır. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) bu komorbiditelerden en yaygın olanı iken, anksiyete bozuklukları, iletişim bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi diğer komorbiditeler bunu takip etmektedir [33, 34].

Klinik görünüm okul öncesi çocuklarda gelişimin sonraki aşamalarına göre oldukça farklı olabilir ve mevcut tanı kılavuzları klinisyenler için gelişimsel olarak hassas uyarlamalar sağlamamaktadır. Yaşamın bu erken evresinde DEHB tanısı koymak için semptom sayısı veya düzey bozukluğu konusunda gelişimsel bir uyarlama bulunmamaktadır [35]. Ancak DSM-5, hiperaktif-dürtüsel belirtilerin küçük çocuklarda çok daha yaygın olduğunu, dikkat eksikliği belirtilerinin ise okul yıllarında daha belirgin hale gelme eğiliminde olduğunu vurgulamaktadır [24].

DEHB'li çocuklarda psikiyatrik başvuru en sık okul döneminde olmaktadır. Okulun başlamasıyla; dersi dinlerken zorlanma, ders sırasında ayağa kalkma ve/veya konuşma, sırasında sabit duramama, kendine ait eşyaları sık sık kaybetme, verilen ödevleri unutup yapmama, evde çalışırken de sık sık ayağa kalkma veya başka şeylerle uğraşma gibi davranışlar sergilemeye başlarlar [36].

Okul çağındaki çocuklarda DEHB, gelişimin diğer dönemlerinde olduğu gibi, önemli sorunlar ve bozulmalar ile ilişkilidir. DEHB'li çocukların sosyal, duygusal ve akademik işlevlerde tipik gelişim gösteren akranlarına kıyasla önemli ölçüde daha kötü olduğu ortaya konulmuştur [37]. DEHB'li çocukların, sosyal ilişkilerde yüksek düzeyde reddedilmeye ve zorbalık davranışlarına maruz kaldıkları bilinmektedir [38, 39]. Okul öncesinde olduğu gibi okul çağında da DEHB'li çocukların kaza sonucu yaralanma riski yüksektir [40, 41].

DEHB teşhisi konan çocukların çoğu; bilişsel beklentilerin giderek arttığı ortaokul ve lise döneminde de bozukluğun önemli semptomlarını sergilemeye devam etmektedir. İlkokul döneminde etkili bir şekilde yönetilebilen akademik sorunlar önemli bir sorun haline gelir [42].

Ergenlik döneminde sosyal etkileşimler daha fazla önem kazandığından akran sorunları daha belirgin hale gelirken, risk alma davranışları madde kullanım bozukluğu riskine dönüşür [43]. DEHB'de, ergenlikte madde kullanımı gibi risk alma davranışlarında bulunmaya yönelik artışın; düşük benlik saygısı, akran baskısı ve merak gibi sosyal faktörlerin yanı sıra inhibitör kontrol ve bilişsel kontrol sistemlerinin (örn. prefrontal korteks) duygu ve ödül sistemlerine kıyasla olgunlaşmamış olmasının bir sonucu olarak görülmektedir [44]. Risk alma davranışları DEHB'li bireylerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara yakalanma olasılığını, ergen gebelik oranlarını ve kaza/yaralanma riskini arttırmaktadır [45, 46].

DEHB'li ergenlerin emosyon regülasyonu akranlarına göre daha zayıf olduğu gözlemlenmiştir [47]. DEHB'li ergenlerin yaklaşık %50' si aynı zamanda klinik bozulmayı önemli derecede arttıran KOKGB ve/veya DB için tanı ölçütlerini karşılamaktadır [48].

4.1.3. Psikiyatrik Komorbiditeler

DEHB, çocukluk ve ergenlik dönemindeki diğer nörogelişimsel ve mental bozukluklarla sık komorbidite ve binişiklik göstermesi ile karakterizedir. En sık eşlik tanılarını; KOKGB-DB (%27-55), öğrenme bozuklukları (disleksi: %15-50, diskalkuli: %5-30), tik bozuklukları (%20), gelişimsel koordinasyon bozukluğu: (%30-50) depresyon ve anksiyete bozuklukları (%0-45) ve otizm spektrum bozukluğu (%12) obsesif kompulsif bozukluk (%5) olduğu gösterilmiştir. DEHB ergenlik döneminde madde kötüye kullanım bozuklukları riskini 1,5 kat (sigara için 2,4 kat), sorunlu medya kullanımı riskini 9,3 kat artırmaktadır. DEHB'li çocukların yaklaşık %17'sinde enürezis görülmekte olup, %25-70' ine uyku bozuklukları eşlik etmektedir [49].

4.1.4. Fiziksel Komorbiditeler

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), kohort çalışmaları ve gözlemsel çalışmaların metaanalizlerinden elde edilen sonuçlara göre DEHB'nin sadece psikiyatrik hastalıklarla değil aynı zamanda fiziksel hastalıklarla da ilişkili olduğu söylenmektedir [50–52]. Yapılan metaanalizlerde DEHB ile obezite ve DEHB ile astım birliktelikleri arasında anlamlı ilişkilere dair kanıtlar sunulmuştur [53, 54]. Toplum temelli bir çalışmada, DEHB'li bireylerde psikotrop ilaç kullanımından bağımsız olarak tüm kardiyovasküler hastalıklar açısından riskin iki kat arttığı saptanmıştır. DEHB'li bireylerde özellikle kardiyak arrest, hemorajik stroke ve periferik vasküler hastalık/arterioskleroz riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [55]. DEHB ile Tip 2 Diabetes Mellitus birliğine araştıran bir çalışmada DEHB'li bireylerin Tip2 Diabetes Mellitus geliştirme riskinin topluma göre daha fazla olduğu

bulunmuştur [56]. Shyu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada alerjik çocukların genel popülasyonla karşılaştırıldığında DEHB açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir [57]. Toplum temelli bir çalışmasındaysa alerjik riniti olan kişilerde DEHB sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [58].

Nörogelişimsel Genomik Kohort Çalışması'ndan elde edilen veriler kullanılarak yapılan bir çalışmada merkezi sinir sistemi hastalıkları olan çocuklarda DEHB sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu saptanmıştır [59]. DEHB'li kişilerde en sık görülen nörolojik komorbiditelerin ise migren ve epilepsi olduğu bilinmektedir [49].

4.1.5. Epidemiyoloji

Metaanaliz çalışmaları, çocuklarda ve ergenlerde DEHB'nin dünya genelinde görülme oranının yaklaşık %5,3 olduğunu ve erkek-kız oranının kabaca 2:1 olduğunu göstermektedir [3, 60, 61]. Cinsiyete göre yaygınlık tahminlerindeki farklılıkların, tedavi arayan hastalar arasındaki başvurma yanlılıklarından veya halen tam olarak anlaşılamamış farklı patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir [44]. DEHB önceki dönemlerde çocuklara özgü bir bozukluk olarak görülürken, son yirmi yılda yetişkinlikte de devam ettiğini belgeleyen önemli çalışmalar yapılmıştır. Yetişkinlerdeki yaygınlık oranı %2,5 olarak tahmin edilmektedir. Yetişkinlikte cinsiyet farklılıklarının anlamlı düzeyde olmadığı gözlemlenmektedir [62].

4.1.6. Etiyoloji

Çoklu ve kompleks bir etiyolojiye sahip olduğu düşünülen DEHB'nin ortaya çıkmasına sebep olan faktörler halen net olarak aydınlatılamamıştır. DEHB'nin; başta genetik olmak üzere nöroanatomik, nörokimyasal, nörofizyolojik, nöropsikolojik, çevresel ve psikososyal etkenlerin erken gelişim aşamasında birbirleriyle etkileşimleri ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir [63]. Ayrıca aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, genotipleme ve nörogörüntüleme çalışmaları DEHB'nin biyolojik temelli bir bozukluk olduğunu göstermektedir [13].

4.1.6.1. Çevresel Faktörler

DEHB'ye zemin hazırlayan risk faktörleri olarak öne sürülen çevresel değişkenler arasında özellikle düşük doğum ağırlığı, prematürite, annenin stresli olaylara maruz kalması veya annenin sağlıkla ilişkili diğer koşulları gibi prenatal, perinatal ve postnatal faktörler

bulunmaktadır [64]. Gebelik sırasında ve/veya erken çocukluk döneminde sigaraya, alkole, ilaçlara, kurşun ve manganez gibi diğer maddelere maruz kalmanın DEHB riski üzerindeki önemli etkileri rapor edilmiştir [65–69]. Diyet ve beslenme özellikleri de DEHB duyarlılığını etkileyen potansiyel faktörler olarak değerlendirilmektedir [70–72]. DEHB için diğer risk faktörleri arasında düşük gelir, hostile ebeveyn bakımı ve zorlu yaşam koşulları gibi psikososyal koşullar da yer almaktadır. Ancak bu psikososyal faktörlerin, hastalığa yatkınlıktan ziyade prognozun gidişatını değiştiren faktörler olarak daha belirgin etkilere sahip olabileceği vurgulanmaktadır [73]. DEHB için çevresel risk faktörleri üzerine yapılan araştırmalar bazı tekrarlanabilir bulguları ortaya koysa da ölçülmemiş faktörler sonuçları karıştırabileceğinden nedensellik çıkarımları hala belirsizliğini korumaktadır [74].

4.1.6.2. Genetik Faktörler

Heterojen yapıda bir bozukluk olan DEHB'nin karmaşık genetik etiyolojik faktörlere sahip olduğu düşünülmektedir [75].

DEHB tanısı konulan kişilerin DEHB'li bir çocuğa sahip olma olasılığı %50' den fazlayken, DEHB tanısı konulan çocukların yaklaşık olarak %25' inin ebeveynleri DEHB için tanı ölçütlerini karşılamaktadır. Tanı konmuş bireylerin birinci derece akrabalarında DEHB riskinin %30 ila 40 arasında olduğu bilinmektedir [30]. DEHB için ikiz çalışmalarında kalıtsallığın %75 ila %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, kalıtsallığın erkeklerde ve kadınlarda; DEHB'nin dikkatsizlik ve hiperaktif-dürtüsel bileşenleri için benzer olduğu bulunmuştur [76]. Son zamanlarda, DEHB'den etkilenen ailelerde değerlendirilen yapısal ve işlevsel beyin bağlantısının DEHB ile ilişkili kalıtsal bileşenlere sahip olduğu gösterilmiştir [77]. Benzer şekilde, DEHB'de değiştiği bilinen yanıt inhibisyonunu ölçen bir Go/No-Go görevinde ortaya çıkan ERP'lerin kalıtsallığının önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur [78].

DEHB'nin yüksek oranda kalıtsal olduğu bulunmuş olsa da, altta yatan genetik risk faktörleri hala tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Mevcut fikir birliği, diğer birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, çok faktörlü poligenik bir doğası olduğunu öne sürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir GWAS meta-analiz çalışmasında ilk genom çapında anlamlılığa ulaşılmıştır. FOX2 ve DUSP6 gibi nörogelişimsel süreçlerde yer alan genler de dahil olmak üzere on iki bağımsız lokusun DEHB ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur [79].

DEHB ile ilgili aday gen çalışmalarının sonuçları çoğunlukla çelişkili olsa da; DRD4, DAT1, 5HTT, HTR1B ve SNAP25 genleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir [80].

4.1.6.3. Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Faktörler

Modern beyin görüntüleme teknikleri DEHB'nin etiyolojisinin aydınlatılmasına önemli katkılarda bulunmaktadır. Toplam beyin hacminde, kortikal ve subkortikal yapılarda çeşitli nöroanatomik değişikliklerin DEHB'yi karakterize ettiği gösterilmiştir [49]. ENIGMA projesinden elde edilen verilerle yapılan metaanalizlerde, DEHB'li çocukların nukleus akkumbens, amigdala, kaudate, hipokampus ve putamen gibi subkortikal beyin bölgelerinin hacimlerinin daha küçük olduğu bildirilmiştir [81]. Özellikle frontal, singulat ve temporal bölgelerde azalmış kortikal yüzey alanı; fusiform girus ve temporal kutupta azalmış kortikal kalınlık tespit edilmiştir [82]. Beynin tamamına ait morfometri görüntülerinin bağımsız bileşen analizinin yapıldığı bir çalışmada, çocuk ve yetişkinlerde DEHB'nin frontal loblarda, striatumda ve bunları birbirine bağlayan beyaz cevher mikro yapısında azalmış hacimlerle ilişkisi rapor edilmiştir ve bunun da yaştan bağımsız olarak frontostriatal devrenin rolünü desteklediği gösterilmiştir [83]. Yapılan çalışmalarda bu değişikliklerin sıklıkla çocukluk çağında belirgin olarak gözlemlenmesi belirli kortikal ve subkortikal alanların olgunlaşmasının geciktiğini ve yetişkinlikte kalıcı semptomları olan DEHB hastalarında özellikle frontal alanlarda bazı kalıcı kayıplar olduğunu düşündürmektedir [49]. DEHB' de yapısal bağlantı farklılıklarının araştırıldığı nörogörüntüleme çalışmalarına yönelik metaanalizlerde; DEHB'nin frontostriatal devreler ve korpus kallozumdaki bağlantı farklılıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [84, 85].

DEHB' de farklı yaş grupları arasında işlevsel bağlantı değişikliklerine yönelik yapılan yakın zamanlı bir metanalizde; DEHB' deki beyin ağlarının incelenmesinde gelişimsel yaş etkilerinin önemi vurgulanıp, DEHB'li çocukların anormal kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal ağlara, DEHB'li yetişkinlerin ise anormal kortiko-kortikal ağlara sahip olduğu belirtilmiştir. DEHB'li çocuklarda korteksin farklı bölümleri ile sol medial frontal girus arasında hiperkonneksiyon; sol putamen, pallidus ve amigdala arasında hipokonneksiyon olduğu gösterilirken DEHB'li yetişkinlerde ise korteks ile sağ precuneus, subgiral, singulat girus arasında hiperkonneksiyon olduğu bulunmuştur [86].

DEHB'de fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının bulgularını özetleyen metaanalizler, DEHB ile ilişkili hipoaktif alanların çoğunun ventral dikkat sistemindeki ve frontoparietal ağlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir [87].

4.1.6.4. Nörokimyasal Faktörler

DEHB'nin, çeşitli alanlarda atipik fonksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. DEHB'de en sık etkilenen bilişsel işlevler arasında dikkat ve yürütücü işlevler, yanıt inhibisyonu, görev değiştirme, seçici ve bölünmüş dikkat ve çalışma belleği yer almaktadır [88]. Bu işlevler, prefrontal korteks (PFK) ve PFK'nin bazal gangliyonlar, anterior singulat korteks, serebellum, talamus ve temporal, parietal ve oksipital asosiyasyon alanları gibi diğer kortikal ve subkortikal beyin bölgeleriyle olan bağlantılarına bağlıdır [89, 90]. Katekolamin sinyalizasyonunun bu bilişsel süreçlerde önemli rol oynadığı bilinmektedir [91]. DEHB'de bu beyin bölgelerindeki atipiklikler, birçok fonksiyonel ve yapısal MRI çalışmasında bildirilmiştir [92]. Başlıca dopaminerjik sistemler olmak üzere nörotransmisyon sistemlerindeki disfonksiyonların DEHB'nin patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir [64]. DEHB, beyinde özellikle mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollarda dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir [93]. DRD4 ve DAT1 gibi dopaminerjik sistem genetiğinin DEHB ile anlamlı ilişkileri gösterilmiştir [94]. DEHB'li hastalarda görülen semptomların sinaptik aralıkta dopaminin yeniden alımının artması nedeniyle sinaptik alanda azalan dopamin seviyelerine bağlı olduğunu öne sürülmektedir. Bu hipotez, DEHB tedavisinde etkili olduğu gösterilen stimulan ilaçların dopamin taşıyıcı proteinini inhibe ederek fonksiyon göstermesiyle desteklenmiştir [93].

Noradrenerjik, serotonerjik, glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerin de DEHB ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [64].

4.1.7. DEHB ve Otistik Özellikler

OSB açısından tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan kişilerde; sosyal alanlardaki defisitler, kişiler arası iletişim sorunları ve tekrarlayan davranışlar otistik özellikler olarak tanımlanmıştır [95].

Literatürde DEHB'li çocuklarda otistik özelliklerin varlığına ve bu özelliklerin önemli düzeyde morbidite ve işlevsellikte bozulmalara yol açtığına dair çalışmalar giderek artış göstermektedir [96]. DEHB'li çocukların yaklaşık olarak %30'nun otistik özellikler gösterdiği gözlemlenirken, otistik özelliklere sahip olan çocuklarda komorbid psikiyatrik bozuklukların önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Emosyon regülasyonunda daha çok zorlanan, bilişsel esneklik ve yürütücü işlev becerilerinin daha kötü olduğu gösterilen otistik özelliklere sahip DEHB'li çocukların; ebeveyn, kardeş ve akranlarla ilişkilerinde, okul sürecinde ve serbest zaman etkinliklerinde otistik özelliklere sahip olmayan DEHB'li çocuklara göre daha fazla

problem yaşadıkları gösterilmiştir. Fakat iki grup arasında DEHB'nin çekirdek belirtileri açısından farklılık olmadığı saptanmıştır [97, 98]. Otistik özellikleri olan DEHB'li çocuklarda en sık klinik görünümün bileşik tip DEHB olduğu söylenmektedir [99].

4.1.8. DEHB ve Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, karmaşık bilişsel süreçleri yöneten ve beynin prefrontal korteksine ait yüksek düzeydeki mekanizmalardır. Bu işlevler, bireylerin hedef belirlemesi, planlama yapması, dikkatini sürdürmesi, problem çözmesi ve davranışlarını düzenlemesi için kritik öneme sahiptir [100]. Bilişsel, sosyal ve emosyonel davranışların düzenlenmesinde etkili olan yürütücü işlevler; bireylerin akademik başarılarında, sosyal ilişkilerinde, ve gündelik yaşamlarını sürdürmelerinde büyük rol oynamaktadır [101, 102].

DEHB'li çocukların hiperaktif, dürtüsel ve dikkatsiz davranışlarının çeşitli yürütücü işlev eksikliklerinin bir sonucu olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır [103–105]. Barkley DEHB' nin öncelikle davranışsal inhibisyonunda bir eksiklikle karakterize olduğunu ve bunun da özellikle sözel olmayan çalışma belleği, dilin içselleştirilmesi (sözel çalışma belleği), özdenetim ve yeniden yapılandırmayı kapsayan dört yürütücü işlevde bozulmaya yol açtığını belirtmiştir [105]. Daha sonra metakognisyon defisitinin de önemini vurgulayarak teorisini genişletmiştir [106]. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda yürütücü işlevlerdeki defisitlerin birçok psikiyatrik bozuklukta da benzer şekilde rapor edildiği, DEHB' ye özgü olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte DEHB'nin doğasında olan heterojenlik kavramının önemi vurgulanarak DEHB'li bireylerde yürütücü işlevlerde yaygın bir bozulma, veya kişiye özel belirli işlevlerde bozulma görülebileceği gibi yürütücü işlevler açısından bir bozulmanın zorunlu olmadığı söylenmektedir [107].

4.1.9. DEHB ve İnflamasyon

İnflamasyon, çevresel toksinlere, yaralanmalara, enfeksiyonlara yanıt oluşturarak homeostazı sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Nöroinflamasyon ise MSS'deki lokal inflamatuvar yanıt verilen isimdir [108]. Araştırmalar hem lokal hem de sistemik inflamasyonun DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir [109]. DEHB' nin inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla komorbidite göstermesi, DEHB' de serum sitokin seviyelerinde artışların gösterilmesi, inflamasyonla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin DEHB ile ilişkilerinin saptanması, erken yaşam döneminde çevresel risk faktörüne maruz kalmanın inflamatuvar bir mekanizma yoluyla DEHB riskini artırabileceğine dair yapılan çalışmalarda

ortaya çıkan kanıtlar ve maternal bağışıklık aktivasyonunda artmış DEHB riskini gösteren hayvan modelleri DEHB'nin patofizyolojisinde hem lokal hem de sistemik inflamasyonun rol oynadığı fikrini desteklemektedir [110].

MSS hasarının derecesine bağlı olarak glial hücreler sitokinler, kemokinler, prostaglandinler, lökotrienler ve büyüme faktörleri gibi farklı inflamatuvar yanıtlar üretir [111–113]. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar işlevlere sahip olduğu bilinen astrositler, patolojik durumlarda aktive olarak astrosit hipertrofinde, proliferasyonuna, inflamatuvar mediatörlerin üretimine ve astrositler ile nöronlar arasında nöronal hasara katkıda bulunan bir iletişim değişikliğine yol açar. Proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler çevredeki hücrelerin aktivasyonunu tetikler, glutamat salınımını indükler ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak immün hücre infiltrasyonunu sağlar ve inflamatuvar yanıtı güçlendirir [114–117]. Glial hücre aktivasyonu, oksidatif stres artışı, nöronal fonksiyon kaybı ve nörogelişimsel değişiklikler gibi farklı mekanizmaların etkileriyle, nöroinflamasyonun DEHB ve diğer nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir [118, 119].

DEHB geliştirme riski ve klinik görünümüyle yakından ilişkili olduğu düşünülen bir etken de sistemik inflamasyondur [120]. Çok sayıda çalışma, DEHB, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki sistemik artış, nöroinflamasyona ve bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olarak nörogelişimsel bozuklukların gelişiminde rol oynayabilir [121]. Buna ek olarak ayrıca inflamatuvar sitokinler PFC bölgelerinin olgunlaşmasını ve DEHB patolojisinde yer alan dopaminerjik sistemleri bozabilir [122].

Yapılan çalışmalar DEHB'li hastaların serum sitokin düzeylerinin DEHB'li olmayan kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermektedir [123, 124]. Bir çalışmadaysa proinflamatuvar serum sitokinleri ile DEHB semptom şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Psikostimulan kullanan DEHB'li bireylerin sitokin düzeylerinin, ilaç kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır [125]. Diyet müdahaleleriyle yapılan çalışmalar DEHB' de periferik inflamasyonun rolüne ilişkin dolaylı kanıtlar sunmaktadır. Bir metaanalizde antiinflamatur etkili omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerine yanıt olarak DEHB semptomlarında kısmi iyileşme olduğunu belirtilmiştir [126]. Çok sayıda çalışmada obezitenin inflamasyonu artırabileceğini ve DEHB semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir [127, 128].

4.1.10. DEHB ve Sinaptik Disfonksiyon

4.1.10.1. Sinaptogenezis

Sinaptogenezis, nöronlar arasında sinaptik bağlantıların oluşumu sürecidir ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde temel bir rol oynar. Embriyonik dönemde başlayan bu süreç, doğum sonrasında da devam eder ve nöronların akson ve dendrit uzantılarının büyümesi, sinapsların oluşumu ve oluşan sinapsların güçlendirilmesi veya zayıflatılması gibi dinamik olayları içerir. Bu süreçler, beyindeki nöral ağların oluşumunu ve işlevselliğini belirler. Sinaptogenezisin düzgün işlemesi, beyin fonksiyonlarının sağlıklı gelişimi için kritik öneme sahiptir [129].

Beyin gelişimi sırasında, nöronlar belirli proliferasyon bölgelerinde üretilir ve buradan kortikal bölgelere doğru göç ederler. Nöral plak ve nöral tüp gibi yapıların oluşumuyla başlayan bu süreçteki hücre proliferasyonu, sinir hücrelerinin ve glial hücrelerin hızlı bir şekilde çoğalmasını içerir. Mitotik bölünmelerini tamamlayan nöronlar, ventriküler proliferasyon alanından ayrılarak kortikal bölgelere göç ederler. Kortikal tabakaların gelişmesinde kritik bir etken olan nöronal migrasyon sürecinde radyal glial hücreler, nöronların belirli rotalarda hareket etmelerine yardımcı olan bir yapı iskelesi sağlar. Nöronlar hedeflerine ulaştıktan sonra akson ve dendritlerini geliştirir ve sinapslar oluşturur. Sinapsların oluşumu, nöronların birbirleriyle iletişim kurmasını sağlar ve sinaptik bağlantıların sayısı ile gücü, beyin işlevselliğini doğrudan etkiler. İlk sinapslar gebeliğin 8. haftasında oluşmaya başlar ve doğumdan sonra da devam eder. Bu süreçte glial hücreler, nöronları destekleyip, sinir impulslarının hızlı iletimini sağlayarak beyin işlevselliğini arttıran miyelin kılıfı oluştururlar. Ayrıca sinaptik bağlantıların etkinliğini düzenlerler ve nörotransmitterlerin geri alımında da rol oynarlar. Nörotransmitterler ve nöromodülatörler, sinaptik iletimde ve sinaptik plastisitede kritik rol oynar. Glutamat ve GABA gibi ana nörotransmitterler, sinapsların işlevselliğini ve stabilitesini düzenler. Beyin gelişimi sırasında oluşan nöronların ve glial hücrelerin yarısından fazlası, programlı hücre ölümü (apoptoz) süreciyle elimine edilir. Bu süreç, uygun sinaptik bağlantıların kurulmasını ve gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Yeni yaşantılar sonucunda sinaptik plastisiteyle beyin işlevsel gelişimi ve/veya değişimi yaşam boyu devam eder [129–131].

4.1.10.2. Sinaptogeneziste Astrositlerin Rolü

Astrositler; nöronal sinapslarla dinamik, genellikle çift yönlü etkileşimler kuran, beynin gelişiminde, plastisitesinde ve merkezi sinir sisteminin fizyolojik süreçlerinin sürdürülmesinde etkin rolleri olan kritik düzenleyicilerdir. Nöronlara önemli metabolik ve trofik destek sağlayan astrositlerin oluşumu, proliferasyonu ve gelişimi beyinde nöron oluşumunun, nöronal proliferasyonun ve migrasyonun ana dönemleri tamamlandıktan sonra gerçekleşir. Bu aşamadan sonra yaklaşık olarak postnatal 2. ve 3. haftalara denk gelen ana sinaptogenezis dönemi başlar [132–134].

Astrosit-sinaps etkileşimleri, MSS'nin farklı bölgelerinde sinaps gelişiminde belirleyici bir rol oynar. Yaklaşık 20 yıl önce yapılan, astrositlerden izole edilerek geliştirilen fare nöronlarının az sayıda sinaps oluşturduğu ve nöronlara astrositlerin eklenmesinin ardından sinapların hem sayısında hem de gücünde artış olduğunun gözlemlendiği in vitro olarak dizayn edilen bir çalışma, astrositlerin sinaptogenezi düzenlemede kritik bir rol oynadığına dair ilk kanıtı sunmuştur [135, 136]. Bu bulgular daha sonra hayvan ve insan çalışmalarında tekrarlanmıştır [134, 137–140].

Astrositler, glutamaterjik, GABAerjik, glisinerjik, kolinerjik sinapslar da dahil olmak üzere bir çok farklı sinaps tipinde düzenleyici rol oynamaktadır. Astrositler temassal veya salgısal sinaptojenik araçlar kullanarak nöronlara sinyal iletimini sağlar. Alanyazındaki çoğu çalışma glutamaterjik sinapsların oluşumunu ve işlevini düzenleyen salgısal araçları tanımlamaya odaklanmıştır [134]. İlk tanımlanan aracı, ApoE ile kompleks halinde salgılanan kolesterol olmuştur [141]. Kolesterolün presinaptik uçta bulunan veziküllerin sayısını ve salınım olasılığını artırarak presinaptik işlevde genel bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Astrositlerde lipid sentezi azalmış farelerde in vivo olarak kolesterol salınımının ve presinaptik uçtaki vezikül sayısının azaldığı, sinaptik gelişimde ve sinaptik plastisitede bozulmalar olduğu gösterilmiştir [142].

Astrositler yapısal glutamaterjik sinapsların oluşumunu kontrol etmek için Trombospondin1/2 ve Sparcl-1/Hevin proteinlerini salgılar [143, 144]. Astrositler tarafından indüklenen bu sinapslar; presinaptik veziküller, aktif salım bölgeleri ve postsinaptik dansite gibi bir sinapsın tüm yapısal unsurlarını içermekte olup presinaptik olarak aktiftirlerdir. Ancak NMDA glutamat reseptörlerine sahipken AMPA glutamat reseptörleri olmadığı için postsinaptik olarak sessiz sinapslardır [143, 145]. Sparcl-1/ Hevin proteini, birbirlerine bağlanma özelliği olmayan nöreksin ve nöroligin türleri arasında köprü oluşturarak trans-

sinaptik bir bağlantı kurup sinapsların oluşumunu destekler ve talamokortikal bağlantıların oluşumunda ve plastisitesinde rol oynar [146, 147].

Astrositler ayrıca Sparc adı verilen prosinaptogenik Sparc1-1/Hevin'in bir antagonistini üretir [144]. Sparc, Hevin kaynaklı sinaps oluşumunu engellediği gibi postsinaptik uçta bulunan AMPA glutamat reseptörlerinin sayısını da azaltır [148]. Ayrıca, nöronal farklılaşma ve sinaptogenezde önemli rolleri olan, geç embriyogenez ve erken postnatal yaşam sırasında depolarize edici etkisi olan GABAerjik sinyalizasyonun hiperpolize edici özelliğe dönüşümüne katkı sağlayan, kortikal innervasyon zamanlamasının bilişsel işlevlerin normal gelişimi için birincil öneme sahip olduğu bilinen kolinerjik sinapslarda; Sparc presinaptik uçların olgunlaşmasını önlerken, apoptozis ile kolinerjik sinaps eliminasyon programını tetikler [149–151]. Bu bulgular dahilinde Sparc'ın sinaps sayısı ve işlevinin genel bir negatif düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir [134].

Astrosit tarafından salgılanan yapısal sinaps oluşumunu kontrol eden proteinlere ek olarak, heparan sülfat, proteoglikanlar, glipikanlar gibi postsinaptik uçlarda AMPA reseptör lokalizasyonunun pozitif olarak düzenleyici araçları da tanımlanmıştır [152]. Ayrıca TNF α 'nın mevcut sinapslarda AMPAR seviyelerini arttırarak ve inhibitör sinapslarda GABAA reseptörlerini azaltarak nöronal aktivitede artışa neden olduğu ve nöronal ağ aktivitesini korumada rol oynadığı belirtilmiştir [153–155].

Astrositler ve nöronlar arasındaki temas aracılı sinyalleşme, sinaptogenezini düzenlemekte önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu sinyallerin doğası hakkında bilgiler oldukça sınırlıdır. Şimdiye kadar tanımlanmış olan temas aracılı astrosit-nöron sinyal olaylarının çoğu embriyonik nöronlarda gerçekleşmektedir. Bu durum, astrositler ve nöronlar arasındaki temasın sinaps oluşumunda önemli bir ön koşul olduğunu düşündürmektedir [134].

Aktivite bağımlı olarak gereksiz sinapsların elimine edilerek ortadan kaldırılması sinaps gelişiminde önemli bir aşamadır. Aşırı ve uygunsuz sinaptogenezin meydana gelmesini önlemek için astrositlerin sinaps eliminasyonunu da düzenlediği düşünülmektedir. Bu süreçlerin hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalarla gerçekleştiği gösterilmiştir [134]. Astrositler, astrositik fagositik reseptörler Mertk ve Megf10'un işlevleri aracılığıyla gelişmekte olan beyindeki gereksiz sinapsları doğrudan fagosite edebilir [156]. Bunun yanında astrositler, nöronlarda C1q'yu arttıran TGF β salgılanması yoluyla sinaps eliminasyonunu dolaylı olarak düzenler ve sinapsların mikrogliya tarafından fagositoz yoluyla eliminasyon için işaretlenmesini

sağlar. Her iki sinaps eliminasyon süreci de aktiviteye bağlıdır ve bu nedenle deneyime yanıt olarak devrelerin yeniden şekillenme kontrolünde yer alma olasılığı yüksektir [134, 157].

Astrositlerin nöronlar arasındaki sinapslar üzerindeki etkisi ve plastisiteyi nasıl düzenlediği hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Sinapsların gücü ve sayısı, deneyimler ve öğrenme süreçleriyle birlikte yetişkin beyninde değişebilir. Bu süreçlerde astrositlerin sinapsların şekillenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu teoriyi desteklemek amacıyla yapılan çalışmalar, sinaps değişikliklerinden sorumlu olduğu bilinen faktörlerin (Hevin, Sparc ve TNF α gibi) farelerdeki plastisite üzerindeki etkilerini incelemiştir. Örneğin, Sparc eksikliği olan farelerde yapılan deneylerde, hipokampal dilimlerde uzun süreli güçlenme (LTP) yeteneğinde bozulmalar tespit edilmiştir. TNF α eksikliği olan farelerde yapılan deneylerde, hipokampal dilimlerde normal LTP ve uzun süreli depresyon (LTD) gözlemlenmiştir. Sparc1/Hevin eksikliği olan farelerde ise görsel korteksteki sinapsların görsel deneyime yanıt olarak değişmediği gözlemlenmiştir [134]. Sinaptik AMPAR'ların seviyesinin belirlenmesinde kritik bir rol oynayan, ekspresyonu dinamik olarak düzenlenen Sparc'tan yoksun olarak tasarlanan fare çalışmasında uyarıcı sinaps işlevlerinin arttığı, sinaptik yüzeyde AMPAR'larda aşırı birikimin olduğu ve gelişim süresince sinaptik plastisitede bozulma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Sparc'ın sinapslarda AMPAR stabilizasyonu ile yakından bağlantılı olan nöronal β 3-integrin komplekslerinin işlevlerini engellediği gösterilmiş ve sinaptik gücün aktivite odaklı değişimlerinin sağlanabilmesi için gelişen sinapslardaki glutamat reseptör seviyelerini kontrol ettiği belirtilmiştir [158].

Nörogelişimsel bozukluklarda; sinaps oluşumunda, sinaptik aktivitede ve sinaptik plastisitede meydana gelen değişikliklerin rol oynadığı bilinmektedir [159]. Astrositlerin beyindeki sinapsları düzenlemedeki önemli rolleri göz önüne alındığında, astrosit-sinaps etkileşimindeki değişikliklerin bu patolojilerde yer aldığı söylenmektedir [160].

4.1.10.3. DEHB ve Sinaptik Disfonksiyon Arasındaki İlişki

Nöronların oluşumu, göçü, sinaps oluşumu, sinaps olgunlaşması ve bu sinapsların yeniden düzenlenmesi gibi erken gelişim süreçleri, uyarıcı ve inhibitör çıktıların iyi dengelendiği sinir devrelerine yol açar. Bu durum, uyaranlara verilen yanıtın yeterli olmasını ve ağ faaliyetlerinin iyi bir şekilde ayarlanıp doğru zamanlanmasını sağlamak için önemlidir. Eksitator iletimin sinaptik plastisiteyle birlikte öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçleri etkilediği bilinmektedir [161].

Nörogelişimsel bozukluklar, anormal beyin olgunlaşmasından kaynaklanan çeşitli bozuklukları kapsar ve iletişim, biliş, davranış ve motor becerilerde bir dizi eksiklikle karakterize edilir. Her bozukluk belirli çekirdek semptomlarla karakterize edilse de, semptom örtüşmesi ve hatta komorbiditeler olabilir [161]. Bu birlikte görülme durumunun sık olmasının, farklı bozukluklar arasındaki ortak nedensellik ile ilişkili olabileceği söylenmektedir [162]. Araştırmalar hem nöropsikiyatrik hem de nörolojik hastalıklar da sinaptik işlev bozukluğunu, yakınsak bir mekanizma olarak vurgulamaktadır [163].

Glutamat MSS ana uyarıcı nörotransmitterdir. Nöronal migrasyon, nöronların uyarılabilirliği, sinaptik iletim, sinaptik plastisite, LTP, LTD gibi birçok nöronal işlev glutamaterjik sinapslarla ilişkilidir [164]. Alanyazındaki kanıtlar nörogelişimsel bozuklukların altında yatan ortak mekanizmanın glutamaterjik sinapsların işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir [162].

Beyin gelişimi, nöronal aktivite modülasyonu, dopamin sinyalinin çift yönlü düzenlenmesi, sinaptik plastisite, hafıza oluşumu ve öğrenme gibi DEHB ile ilgili çeşitli süreçlerde glutamatın rol oynadığı gösterilmiştir [165]. DEHB'nin patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin yanı sıra, glutamaterjik nörotransmisyonun da rolü üzerinde artan kanıtlar bulunmaktadır [162]. DEHB hastalarında yapılan görüntüleme çalışmaları, prefrontal korteks ve ilişkili bölgelerde glutamaterjik iletimin değiştiğini göstermektedir [166–168]. Ayrıca çalışmalar, DEHB'li kişilerin striatumunda daha yüksek glutamat seviyelerinin olduğunu göstermiştir [169]. Bunun yanı sıra, DEHB tedavisinde sıkça kullanılan psikostimülan ilaçların prefrontal kortekste glutamaterjik reseptörleri de hedef aldığı gözlemlenmiştir [170, 171].

DEHB'nin etiolojisinde NMDA reseptörlerinin rolüne ilişkin araştırmalar da yapılmaktadır [162]. NMDA reseptör aktivasyonunun dopaminerjik nöron aktivitesini düzenlediği ve dopamin ve glutamat arasında doğrudan bir korelasyon sağladığı belirtilmektedir [172]. Ayrıca GRIN2A ve GRIN2B gibi NMDA reseptör alt birimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler, DEHB ile ilişkilendirilmiştir [162].

DEHB'nin etolojisinde araştırılan bir konu da nörogenezin, sinaptogenezin, miyelinleşmenin, nöronal ve glial proliferasyon ve migrasyonun etkilendiği anormal nöral gelişimdir. Yaygın ve nadir varyantlarla ilgili çalışmalar DEHB risk lokuslarının çoğunun nörogelişimsel süreçleri içerdiği sonucuna varırken, DEHB ile ilişkili olduğu bildirilen genlerin çoğunun nörotransmisyon, nörogenez, sinaptogenez veya sinapslarda reseptör yerleşimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DEHB tanılı yetişkinlerin GWAS çalışmalarıyla ilgili bir meta-

analiz de, DEHB ile nöronal proliferasyon, sağkalım ve olgunlaşma ile dendritik spine morfogenezinde rol oynayan beyne özgü anjiyogenez inhibitörü 1-iliskili protein2 (BAIAP2) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçların DEHB ile beyin gelişimi, yapısı ve işlevindeki değişiklikler arasında bir bağlantı olduğu fikriyle tutarlı olduğu vurgulanmaktadır [15, 173, 174].

4.1.11. DEHB ve Eksitasyon/ İnhibisyon Dengesi

4.1.11.1. Eksitasyon/ İnhibisyon Dengesi

Eksitasyon/İnhibisyon (E/İ) dengesi sinir sistemindeki uyarıcı ve inhibe edici sinyaller arasındaki dengeyi ifade etmektedir. E/İ dengesinin; nöronal aktivitenin düzenlenmesini, sinaptik iletimin sağlanmasını ve nöronal ağların düzgün çalışmasını sağlayarak beyin fonksiyonlarının optimal seviyede sürdürülebilmesi kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.[175, 176] E/İ dengesi eksitator sinyallerin inhibe edilmesi yoluyla sağlanmakta olup sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır [175].

Tek boyutlu olarak E/İ dengesi kavramı; beyindeki eksitator ve inhibitör sinyallerin oranının tek bir nicel ölçütle ifade edilmesidir. Bu görüş, E/I dengesinin genel işleyişini tek bir boyutla açıklamaya çalışmakta olup eksitator ve inhibitör sinyallerin sayısal oranına odaklanmaktadır. Ancak bu görüşün beyindeki farklı bölge ve devrelerdeki spesifik ve dinamik değişiklikleri yansıtmakta yetersiz kalabileceği düşünülmektedir [177].

Çok boyutlu E/İ dengesi kavramıysa; eksitasyon ve inhibisyonun beyin farklı bölgelerinde ve devrelerinde nasıl etkileştiğini daha kapsamlı ve detaylı bir şekilde inceleyen bir yaklaşım sunmaktadır. Bu yaklaşım, E/İ dengesinin çeşitli yönlerini ve bu dengenin dinamiklerini anlamak için farklı parametreler ve etkileşimleri dikkate almaktadır. E/İ dengesinin sadece eksitator ve inhibitör sinapsların sayısına değil, aynı zamanda bu sinapsların gücüne de bağlı olduğunu savunur. (Sinaptik gücün değişkenliği nöronal ağların esnekliğini ve plastisitesini etkileyebilir.) Eksitator ve inhibitör sinyallerin zamanlaması, nöronal ateşleme paternleri ve devre içindeki faz ilişkileri, E/İ dengesinin kritik bileşenleri olduğu söylenmektedir. Bu zamanlama unsurlarının, nöronal işlem süreçlerinde önemli roller oynadıkları bilinmektedir. E/İ dengesi çok boyutlu bir yapı olarak kavramsallaştırıldığında beyindeki farklı nöronal popülasyonlar (örneğin, parvalbumin-pozitif inhibitör nöronlar, somatostatin-pozitif nöronlar) ve bu popülasyonların spesifik devrelerdeki rolleri önem

kazanmaktadır. GABA ve glutamat gibi ana nörotransmitterlerin yanı sıra, dopamin, serotonin gibi modölatör nörotransmitterler de E/İ dengesini etkileyebilmektedir. Bu modölatörlerin etkileri, sinaptik iletimi ve nöronal ağları karmaşık bir şekilde düzenler. Ayrıca öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik rol oynayan sinaptik plastisite mekanizmaları da E/İ dengesinin dinamiklerini etkileyen önemli faktörler arasında sayılmaktadır [177].

Özetle çok boyutlu E/İ dengesi, sinir sisteminin karmaşıklığını ve nöropsikiyatrik bozuklukların altında yatan mekanizmaları anlamak için daha derinlemesine ve bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır. Bu yaklaşım, eksitator ve inhibitör sinyallerin sayısının ötesinde, sinaptik güç, zamanlama, hücre türleri, nörotransmitter sistemleri ve bölgesel farklılıklar gibi faktörleri dikkate alır [177].

4.1.11.2. Eksitasyon/ İnhibisyon Dengesinde Astrositlerin Rolü

Eksitasyon-inhibisyon dengesinin korunmasında astrositler kritik fonksiyonlara sahiptir. Astrositler, bu dengeyi çeşitli mekanizmalarla düzenlemektedir. GABAerjik (gama-aminobütirik asit) nöronlar inhibisyonun temel araçları olarak görev yaparken, glutamaterjik nöronlar ise eksitasyonu sağlar [177]. Fazla glutamatın sinaptik aralıkta birikmesi, nöroeksitotoksisteye yol açabilir ve bu durum, nöron hasarına veya kaybına neden olabilir. Astrositler sinaptik aralıktan glutamayı hücre içine alarak glutamin sentetaz enzimi aracılığıyla glutamine dönüştürürler ve bu sayede sinaptik glutamat seviyelerini düzenlerler. Bu süreç, eksitasyonun kontrol altında tutulmasına ve nöronal sağlığın korunmasına yardımcı olur [178]. Astrositler, inhibisyonun temel aracısı olan GABA'nın (gama-aminobütirik asit) salınımını ve geri alımını da etkiler. Astrositler GABAerjik nöronlar tarafından salınan GABA'yı hücre içi olarak sinaptik çevredeki GABA konsantrasyon düzeyini düzenlemektedir. Astrositler, özellikle iyonotropik GABA_A ve metabotropik GABA_B reseptörleri olmak üzere GABA reseptörlerini (GABAR) ve GABA taşıyıcılarını (GAT) eksprese ederler. Bu reseptörler ve taşıyıcılar aracılığıyla, glial hücreler çeşitli beyin bölgelerindeki internöronlarla aktif olarak etkileşime girer [22]. Nöronal aktivite sırasında potasyum iyonlarının birikmesi, eksitabilitenin artmasına ve dengenin bozulmasına neden olabilir. Astrositler, bu potasyum iyonlarını alarak hücre dışı potasyum seviyelerini dengede tutar ve böylece nöronal aktivitenin düzgün bir şekilde sürdürülmesine yardımcı olur [179]. Nöronlar, enerji ihtiyaçlarını karşılamak için astrositlerden laktat alır. Bu laktat, astrositler tarafından glikoliz yoluyla üretilir ve eksitator nöronların enerji talebini karşılamada önemli bir kaynaktır. Bu enerji desteği, nöronal aktivitenin sürdürülmesine katkıda bulunur [180]. Sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza

süreçlerinde önemli rol oynayan nöronal bağlantıların güçlenmesi veya zayıflaması anlamına gelir. Ayrıca astrositler, nörotransmitter salınımını ve geri alımını düzenleyerek sinaptik etkinliği modüle eder ve bu yolla eksitasyon-inhibisyon dengesine katkıda bulunur [181].

4.1.11.3. DEHB İle Eksitasyon/inhibisyon Dengesinin İlişkisi

Eksitasyon/inhibisyon dengesinin bozulması, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [182]. Ayrıca çeşitli çalışmalar atipik E/İ dengesinin nörogelişimsel bozukluklarda ortak bir mekanizma olduğunu öne sürmektedir [11, 12]. Dopaminerjik nöronlardaki E/İ dengesinin hareket ve öğrenme davranışlarındaki önemini vurgulayan çalışmalar bulunurken GABA ve glutamat seviyelerinin ve oranlarının DEHB ve ilgili nörogelişimsel bozuklukların nörobiyolojik etiolojisine katkıda bulunduğu dair çalışmalar ve bazı araştırmacılar, beyin erken gelişimi sırasında frontostriatal devrelerdeki atipik E/İ dengesinin nöral devrelerde kalıcı nöroanatomi anormalliğe yol açarak DEHB'nin ortaya çıkmasına ve süregelenleşmesine neden olabileceğini söylemektedir [183–189].

Beyin gelişiminde, sinaptogenez ve nöronal farklılaşmanın sürdürülmesinde rol oynayan çok sayıda genin ifadesini düzenleyen MADS–BOX transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi olan MEF2C'nin hem eksitator hem de inhibitör nöronlarda eksprese edildiği bilinmekte olup DEHB ile ilişkili gösterilen MEF2C gen mutasyonunda altında yatan mekanizmanın E/İ dengesindeki bozulma olabileceğine vurgu yapılmaktadır [190].

Birçok çalışmada DEHB nin tedavisinde sıkça kullanılan stimulan ilaç tedavisinin DEHB'li çocuklarda atipik beyin bağlantı ölçümlerini normalleştirdiği gösterilmiş olup son kanıtlar, yetişkinlikten önce stimulan ilaç kullanımının medial prefrontal korteksteki GABA konsantrasyonlarını artırdığını göstermektedir [188, 191–193]. Beyin bağlantısı üzerindeki yaşa bağlı bu bariz uyarıcı tedavi etkisi, çocukluğun, nöronal E/I dengesinin optimizasyonunun sağlıklı nöronal büyüme ve organizasyonu kolaylaştırabileceği hassas bir dönem olabileceğini düşündürmektedir [189].

4.2. Astrositler ve Matriselüler Proteinler

4.2.1. Astrositler

Birçok morfolojik ve fenotipik çeşitliliğe sahip önemli bir glial hücre türü olan astrositlerin; MSS gelişiminde, homeostaz, yaralanma ve onarım süreçlerinde önemli roller

oynadığı bilinmektedir. Astrositlerin gelişimi embriyogenezden yetişkinliğe kadar MSS boyunca farklı mekansal ve zamansal faktörlerle düzenlenir. MSS’inde kan akışını ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğini düzenleme, glikoz metabolizması ve glikojen depolanması, nöron proliferasyonu, akson miyelinasyonu, sinaptogenez, sinaptik budama, nöron göçü ve nöral devrelerinin düzenlenmesi gibi birçok süreçte önemli fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir [194, 195].

MSS patolojilerinde astrositlerin hem yaralanma hem de onarım mekanizmalarında kritik rolleri bulunmaktadır. Yaralanma sonrasında, reaktif astrogliazis olarak bilinen güçlü bir fenotipik değişim geçirirler ve bu da hem yapıcı hem de zararlı sonuçlara neden olur. Yaralanma bölgesinde astrosit aktivasyonu ve göçü, lezyon alanını çevreleyerek yaralanmanın boyutunu en aza indirmek için erken bir savunma mekanizması sağlarken; nörodejenerasyonu kolaylaştıran inflamasyon, oksidatif stres ve glutamat eksitotoksitesi gibi ikincil hasar mekanizmalarını da güçlendirir. Reaktif astrositlerin aktivasyonları nöroprotektif ve onarıcı bir fenotip oluşturmak üzere modüle edilebildiğinden, mevcut terapötik stratejilerde giderek daha fazla odak noktası haline geldiği söylenmektedir [194].

4.2.2. Matriselüler proteinler

Matriselüler proteinler (MCP), hücre dışı matriksi (ECM), büyüme faktörlerinin sinyalizasyonunu, hücre adezyonunu, göçünü ve çoğalmasını modüle ederek hücreler arasındaki etkileşimleri düzenlemek için salgılanan, karakteristik olarak ECM yapısal proteinleri ve hücre yüzey reseptörleri için bağlanma bölgeleri içeren yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinleridir [196]. Beyindeki MCP'lerin, nöronal bütünlüğün korunmasında kritik öneme sahip olduğu ve gelişimsel süreçlerde önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir [197]. Matriselüler proteinler genel olarak gelişimin erken dönemlerinde yüksek oranda eksprese edilirken yetişkinlik döneminde ekspresyon oranları azalmaktadır [196]. Diğer hücre dışı matris proteinlerinin aksine, matriselüler proteinlerin hücre ölümüne yol açan bir işleve sahip olduğu gösterilmiştir. Bu özelliklerinin yaralanma veya hastalık durumlarını takiben doku yeniden şekillenmesindeki rollerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. MCP'ler beyin de dahil olmak üzere çoğu organda bulunur. Beyinde bulunan MCP'ler arasında Trombospondin-1/2, Sparc ailesi proteinleri, Tenascin C, Nov ailesi proteinleri, Glipikanlar, Galektinler, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü, Ototaksin, Fibulin ve Perisostin proteinleri bulunmaktadır. MCP'ler nöronal olmayan dokularda yaygın olarak araştırılmış olmalarına rağmen, MSS’ deki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [197].

4.2.2.1. SPARC Protein Ailesi

SPARC (sistein açısından zengin asidik ve sekrete edilmiş protein) ailesi, hücre adezyonu, proliferasyonu, metastaz ve büyüme faktörü sinyalizasyonunu düzenleyerek doku gelişimi ve onarımında rol oynayan matriselüler bir protein sınıfıdır. SPARC ailesi proteinleri, MSS'sinde yaygın olarak eksprese edilmektedir. Ayrıca hastalık veya yaralanma sonrası beyin dokusunda önemli ölçüde arttığı bilinmektedir. Nöronal olmayan dokularda yüksek öneme sahip olan bu protein ailesinin hem hücre hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, SPARC ailesi proteinlerinin MSS gelişiminde ve hastalıklarında da önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Beyin gelişiminde, doku yaralanması ve onarımında, otofaji, apoptozis, anjiyogenez, adipogenez ve inflamatuvar yanıt süreçlerinde rol oynayan bu proteinlerin; akson rejenerasyonu, glial skar oluşumu, nöral plastisite, sinaptik iletim ile ilgili reseptörlerin düzenlenmesi ve nöral devrelerin yeniden yapılandırılması gibi durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [198].

Her SPARC ailesi üyesi, konservatif bir EC fonksiyonel alanına sahiptir. SPARC ailesi üyeleri EC alanının dizi homolojisine göre Sparc ve Sparcl-1; Fstl-1; Smoc-1 ve 2; ve Testican -1, 2 ve 3 olarak dört farklı gruba ayrılır [199].

4.2.2.1.1. Sparc ve Sparcl-1/Hevin

Sparc ve Sparcl-1/Hevin sisteinden zengin asidik salgılanan geniş bir protein ailesine ait iki önemli proteindir. Bu proteinler, ilk olarak yaklaşık yirmi yıl önce tanımlanmış ve hücre yapısı ve işlevlere olan katkılarıyla dikkat çekmiştir [199, 200]. Sparc ve Sparcl-1/Hevin, yapısal olarak oldukça homolog olup, kalsiyum bağlayıcı asidik N-terminal alanı, sisteinden zengin merkezi follistatin alanı ve C-terminal EC alanı olmak üzere üç özdeş protein yapısı alanına sahiptir. Diğer Sparc ailesi proteinlerinden farklı olarak bu iki proteinin kolajenlere bağlanma özelliği bulunmaktadır [201]. Bu proteinler, hücreler arası iletişimi modüle ederek dokuların gelişimi, onarımı ve çeşitli patolojik süreçlerde önemli roller oynar [197].

Sparc proteini büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve ekstraselüler matriks aktivitelerinin modüle edilmesinde rol oynayan, böylece hücre adezyonunu, proliferasyonunu ve migrasyonunu etkileyerek doku gelişimi ve onarımını düzenleyen matriselüler bir proteindir. Sparc yapısal bir işlev gerçekleştirir de antiproliferatif ve antiadeziv özellikleri nedeniyle hücreler ve çevredeki hücre dışı matris arasındaki etkileşimleri modüle eder [199]. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre Sparc ve Sparcl-1/Hevin'in KBB geçirgenliğini

düzenlemede de rolü olduğu; Sparc'ın KBB geçirgenliğini artırdığı, nöroinflamasyonu desteklediği ve mikroglianin proinflamatuvar M1 fazını uzattığı, beyin endotel hücreleri üzerinde antiadheziv bir etkiye sahip olduğu ve serebral endotel transepitelyal/transendotelyal elektrik direncini azalttığını söylenmektedir [202]. Ayrıca Sparc otofaji ve apoptoz ile ilişkili bulunmuştur. Sparc'ın artan ekspresyonu otofajiyi aktive ederek ve/veya apoptozu teşvik ederek hücrel stres yanıtlarına katkıda bulunur. Sparc'ın yaralanma, rejenerasyon, obezite, kanser, Tip2 DM, gestasyonel DM ve inflamasyonda aşırı ekspresyonu gösterilmiş olup hastalıkların tedavisi ve değerlendirilmesinde ileriye yönelik bir hedef ve terapötik gösterge olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür [198, 203, 204].

Sparc1-1/ Hevin ise, sinaps oluşumu ve fonksiyonunu düzenleyen bir protein olarak öne çıkmaktadır [205]. Özellikle MSS hasarından sonra reaktif astrositlerde artan ekspresyonu ile dikkat çeker [198]. Sparc1-1/ Hevin, presinaptik nöreksin-1 α ve postsinaptik nöroligin-1B'ye bağlanarak eksitator sinaps oluşumunu artırır ve bu etkileşimler, nöral devrelerin düzgün oluşumunu desteklemektedir. Hevin'in sinaptik yoğunluk ve gücü artırdığı, NMDAR aracılı sinaptik etkilerinin AMPAR aracılı etkilerinden daha güçlü olduğu belirtirmiştir [205]. Eksitator sinaptogenez düzenleyicilerinden Sparc1-1/Hevin sinaps oluşumunu indüklerken, Sparc'ın özellikle Sparc1-1/Hevin'in sinaptogenik işlevlerini antagonize ettiği gösterilmiştir [144]. Ayrıca Sparc'ın; gelişim sırasında innervasyonunun azalmasının kortikal kalınlığın azalmasına ve dendritik anormalliklere yol açtığı gösterilen, nörogelişimsel bozuklukların başlangıcının denk geldiği düşünülen GABAerjik sinyalizasyon özelliğinin depolarizasyondan hiperpolarizasyona geçiş aşamasına katkısı bilenen kolinerjik sinapsların gelişim sürecindeki sinaptik eliminasyon programını tetiklediği gösterilmiştir [150, 151, 161].

Sparc1-1/Hevin'in hücrel düzeyde radyal glia kılavuzluğunda nöronal göçün uygun şekilde sonlandırılmasının düzenlenmesinde rol oynadığı, doku düzeyinde ise serebral korteksin daha ileri laminasyonunu modüle ettiği bulunmuştur [206]. İn vivo olarak, farelerde Sparc1-1/Hevin eksikliğinde özellikle retinokoliküler ve talamokortikal sinapslarda olmak üzere toplam sinaps sayısında yaklaşık olarak %35'e yakın bir azalma ve erken postnatal gelişim sırasındaki kortikal dendritik spine maturasyon oranında gerileme olduğu saptanmıştır [144, 207]. Sparc1-1/Hevin proteinin olmadığı bir ortamda postsinaptik yoğunluk proteini 95 (PSD95), Homer1, NMDAR alt birimleri GluN1 ve GluN2B ve AMPAR GluA2 dahil olmak üzere birkaç kritik postsinaptik proteinin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir [147].

Yapılan çalışmalarda Sparc ve Sparc-1/Hevin'in Alzheimer hastalığı, epilepsi, inme, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, iskemik beyin hasarı, hepatik ensefalopati ve beyin tümörleri gibi çeşitli nörolojik bozukluklarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [170,197]. Bunlara ek olarak biyoinformatik veriler SPARC'ın Huntington hastalığı ve beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklarla ile ilişkisini de doğrulamıştır [198, 208].

Epilepsi ile ilgili yapılan hayvan modeli çalışmalarında status epileptikustan sonra Sparc-1/Hevin'in eksitator sinapslara lokalize olduğu gösterilmiştir. Sparc-1/Hevin'in epileptogenezin altında yatan sinaptik modifikasyonlarda ve nöral hasarı takiben nöronal dejenerasyonla ilişkili yeniden şekillenmede rol oynadığı belirtilmiştir [209–211]. 2015 yılında yapılan bir deneysel otoimmün ensefalomiyelit çalışmasında ise Sparc ve Sparc-1/Hevin'in inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlendiği ve lomber omurilik dokusundaki Sparc-1/Hevin'in Sparc proteinine oranının paralizi şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [212].

Sparc ve Sparc-1/ Hevin proteinleri ilgili postmortem çalışmalarda Sparc'ın Alzheimer hastalarının beyinde yüksek oranda olduğu ve A β proteinleriyle ortak yerleşim gösterdiği bulunmuştur. Sparc'ın bu hastalarda serebral inflamasyona ve ardından doku onarımına aktif olarak katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Sparc-1/Hevin'in ise Alzheimer hastalığında beyin omurilik sıvısı biyobelirteç panelinin bir parçası olabileceği vurgulanmıştır [213]. Ayrıca Sparc-1/ Hevin ekspresyonunun prefrontal kortekste diğer beyin bölgelerine kıyasla daha yüksek oranda olduğu görülürken, alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin beyinde ise aşırı eksprese edildiği bulunmuştur [214, 215].

Nöroblastom ile ilgili yapılan çalışmalarda Sparc'ın, nöroblastomda otofaji aracılı apoptoza yol açan endoplazmik retikulum (ER) stresini indüklediği ve tümör anjiyogenezini azalttığı saptanmıştır. Sparc'ın antianjiyogenik, proapoptotik, antiproliferatif bir işlev gördüğü bu nedenle antitümör bir faktör olduğu söylenmiştir [216, 217].

Ayrıca OSB'nin genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, Sparc-1/Hevin proteinin gen mutasyonunun OSB riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [218]. Yapılan bir çalışmada da Hevin W647R mutantının OSB ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup; bunun altında yatan patofiyolojik mekanizmayla mutasyonun ER stresine yol açmasına ve ER'nin salgılama etkinliğinin bozulmasıyla ilişkilendirmiştir [219].

4.2.2.2. Trombospondin Protein Ailesi

Trombospondinler (Tsp'ler) ECM' nin bir parçası olarak çeşitli biyolojik işlevlere katılan büyük, oligomerik, multidomain bir glikoprotein ailesidir [220]. Bu proteinler, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenleyerek çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirirler [221]. Birçok bağlayıcı partner ile ilişkileri aracılığıyla anjiyogenez, inflamasyon, osteogenez, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi çeşitli süreçlerde karmaşık hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenlerler. Diğer ECM proteinleri gibi yapısal roller oynamaktan ziyade, Tsp'ler daha çok hücre dinamiklerini, migrasyonu ve adezyonu kontrol eden düzenleyici işlevler üstlenirler. Tsp'ler, embriyogenezden itibaren etkilerini gösterir ve kemikler, kaslar, kalp ve beyin gibi birçok organın gelişiminde kritik rol oynarlar. Gelişmekte olan MSS'inde Tsp'lerin yeni sinapsların oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir [222]. Tsp'lerin nörolojik hasarlar sonrası sinaptik onarım ve yeniden şekillenme süreçlerine katıldığı bilinmektedir. Tsp ailesi, oligomerizasyon durumu ve domain yapısına göre iki alt gruba ayrılır: A alt grubu trimerik Tsp-1 ve Tsp-2'yi, B alt grubu ise pentamerik Tsp-3, Tsp-4 ve Tsp-5'i içerir [223].

4.2.2.2.1. Trombospondin-1

Trombospondin ailesinin bir üyesi olan Tsp-1, gelişmekte olan beyinde yüksek düzeyde eksprese edilen, yetişkin beyinde ise düşük düzeyde bulunan ve nöronal göç, sinaps oluşumu ve nöron büyümesini düzenleyen multifonksiyonel bir hücre dışı matriks proteindir [224–226]. Tsp-1, karmaşık multidomain yapısı sayesinde çeşitli moleküllerle etkileşim kurabilmektedir. Tsp-1 trimeri, disülfid bağlarıyla stabilize edilen trimer alt birimlerden oluşur ve bu alt birimler N-terminal ve C-terminal β -sandviç alanlarına sahiptir. Tsp-1, hücre yüzeyi reseptörleri ve çeşitli moleküllerle etkileşime girerek geniş bir yelpazedeki biyolojik işlevlerde rol oynamaktadır [227]. Biyoinformatik analizler, Tsp-1 aracılı sinyalizasyonun nöral gelişim, anjiyogenez, hücre proliferasyonu, adhezyon ve motilite gibi birçok süreci etkilediğini ortaya koymuştur. Yapılan araştırmalar, aktive olmuş astrositlerden artan Tsp-1 salgısının sinaptogenez ve anjiyogeneze önemli ölçüde katkıda bulunduğunu doğrulamıştır. Astrositler tarafından salgılanan kritik bir protein olan Tsp-1, sinaptik ve devre değişikliklerinin modülasyonunda hayati bir rol oynayan dendritik omurga gelişimini desteklemektedir. Ayrıca Tsp-1 CD47 glikoproteiniyle etkileşerek hücresel adezyon, apoptoz, migrasyon ve nöroimmünite gibi birçok işlevi düzenlemektedir. Bu proteinin, sinaptik plastisite, nöroinflamasyon ve sinaptik rejenerasyon süreçlerinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir [228].

Tsp-1 çeşitli nörolojik ve sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [229]. Alzheimer hastalığı, epilepsi, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, iskemik beyin hasarı, hepatik ensefalopati ve beyin tümörleri gibi çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [230].

Postmortem bir çalışmada Alzheimer hastalarının beyinde Tsp-1 ekspresyon seviyesinin azaldığı saptanmıştır [231]. Alzheimer hastalığının bir fare modelinde Tsp-1'in hipokampusün subikulasına enjeksiyonunu takiben A β kaynaklı azalmış sinaptik proteinlerde artış ve A β kaynaklı azalmış ilgili sinyal yollarında iyileşmeler gözlemlenmiştir [231].

Hücre kültürü kullanılarak yapılan bir çalışmada Down Sendromu patofizyolojisinde astrositlerin spine malformasyonlarının gelişiminde ve sinaptik yoğunluğun azalmasında doğrudan rol oynadığını bildirilmiştir. Bu çalışmada Down Sendromu olan hastaların beyinlerinde Tsp-1 düzeyinde azalma olduğu ve Tsp-1 azalmasının spine morfolojisinde anormalliklere yol açtığı, bununla birlikte nöronlara rekombinant Tsp-1 eklenmesinin bu tür anormallikleri önlediği belirtilmiştir [232].

Tsp-1 geninin hem yaygın hem de nadir varyantlarının otizm riski ile ilişkili olduğunu ortaya konulmuş ve Tsp-1'in OSB için yeni bir duyarlı gen olduğu düşünülmüştür [233].

Fragile X sendromunun fare modeliyle yürütülen bir çalışmada, ekzojen Tsp-1 uygulamasının sinaptik anormallikleri önlediğini bulunmuştur [234].

Yakın zamanda Türkiye'de yapılan bir çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan hastaların serum Tsp-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir [235].

Tsp-1 ve reseptörlerini obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Tsp-1 ve majör reseptörleri nörolojik ve metabolik hastalıklar için potansiyel bir terapötik hedef olarak düşünülmektedir [230, 236]. Ayrıca Tsp-1' in, çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneze bir immünomodülatör olarak katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [230].

Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 gibi astrosit kaynaklı yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinlerinin, beyin yapısal ve fonksiyonel gelişiminin çeşitli aşamalarında, sinaptogeneze, sinaptik plastisitede ve eksitasyon/inhibisyon dengesinde

önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Bu proteinlerin otoimmün hastalıkların ve obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır. DEHB’de beyin mikromimarisi ve eşlik eden komorbid tıbbi tanılar göz önüne alındığında, Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 proteinlerinin DEHB’nin etiopatogeneziyle ilişkili olabileceğini öne sürerek bu proteinlerin DEHB klinik özellikleri ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Örneklem

Bu çalışma, Ocak 2024 - Temmuz 2024 tarih aralığında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırma, Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş olup, “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu” tarafından 24/12/2023 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: İ11-778-23). Çalışmanın bütçesini, “Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi” karşılamıştır (Proje Kodu: TTU-2024-3526).

Etik kurul onayının alınmasının ardından, Ocak 2024 - Temmuz 2024 tarihleri arasında polikliniğine başvuran ve psikiyatrik değerlendirme sonrası DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı alan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 6-12 yaş aralığındaki 46 çocuk, çalışmanın DEHB grubuna dahil edilmiştir. Aynı zamanda, Anabilim Dalımızın polikliniklerine başvuranlardan, başvuranların ve hastanemiz personelinin yakınlarından, herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik tanısı bulunmayan ve çalışmanın kontrol grubuna dahil edilme kriterlerini karşılayan 6-12 yaş aralığındaki 40 çocuk ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra, tüm katılımcılardan ve velilerinden yazılı onamları alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları Ek-1’de sunulmuştur

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

DEHB Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olması ve hem katılımcıların hem de bakımverenlerinin aydınlatılmış onam vermesi
- DEHB tanısının konulmuş olması
- 6-12 yaş aralığında olması
- DEHB tedavisine yönelik medikal tedavi almaması veya son bir yıl içinde herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanımının olmaması

- Okuma ve yazmayı ilkokul 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş olması
- Herhangi bir kronik hastalığının olmaması
- Son bir ay içinde enfektif bir hastalık ve orta-ağır düzeyde fiziksel bir travma geçirmemiş olması
- Son bir ay içerisinde antiinflamatur, antibakteriyel, antiviral, analjezik grupları dahil herhangi bir ilaç kullanımının olmaması
- Düzeltilmemiş görme ve işitme sorununun olmaması
- DEHB'ye eşlik eden ek psikopatolojinin olmaması
- Vücut kitle indeksinin 95 persentilin altında olması

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olması ve hem katılımcıların hem de bakımverenlerinin aydınlatılmış onam vermesi
- 6-12 yaş aralığında olması
- Herhangi bir psikiyatrik tanısının olmaması
- Herhangi bir kronik hastalığının olmaması
- Son bir yıl içinde herhangi bir düzenli ilaç kullanımının olmaması
- Okuma ve yazmayı ilkokul 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş olması
- Son bir ay içinde enfektif bir hastalık ve orta-ağır düzeyde fiziksel bir travma geçirmemiş olması
- Son bir ay içerisinde antiinflamatur, antibakteriyel, antiviral, analjezik grupları dahil herhangi bir ilaç kullanımının olmaması
- Düzeltilmemiş görme ve işitme sorununun olmaması
- Vücut ağırlığının 95 persentilin altında olması

DEHB Grubu Dışlama Kriterleri:

- Çocuğun velisinin yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak düzeyde zihinsel/bedensel engeli olması ve/veya Türkçe bilmemesi

Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri:

- Çocuğun velisinin yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak düzeyde zihinsel/bedensel engeli olması ve/veya Türkçe bilmemesi

5.3. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde, literatürde benzer araştırmaya rastlanmadığı için Cohen (1988) tarafından önerilen etki büyüklükleri kabul edilmiştir. Etki büyüklüğü=0.8, tip 1 hata=0,05 ve istatistiksel güç=%95 alınarak hesaplandığında çalışmanın her iki grubunda da 42 kişi olmak üzere toplam 84 katılımcı örneklem genişliğini oluşturmuştur.

5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, kapsamlı bir psikiyatrik değerlendirme sonucunda DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan veya detaylı psikiyatrik değerlendirme sonrası herhangi bir tanı almamış, çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan çocuklardan gönüllü olduklarını beyan edenlere ve ebeveynlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra yazılı onam formları alınmıştır.

Klinisyen tarafınızdan komorbiditeleri değerlendirilmesi amacıyla katılımcıların tümüyle ÇDŞG-ŞY-T görüşmesi yapılmıştır.

Katılımcılara; anksiyete ve depresyon puanlarını taramak amacıyla katılımcıların kendilerinin doldurduğu 'Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği', katılımcıların ebeveynleri tarafından dolduralan 'Sosyodemografik Veri Formu', 'Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu (CADÖ-YU)', '6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği'(ÇDDÖ), 'Sosyal Cevaplılık Ölçeği' (SCÖ) ve 'Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri' (YİYDDE) uygulanmıştır. Ayrıca DEHB grubunu oluşturan katılımcılara; öğretmenlerinin doldurduğu '6-18 Yaş Grubu Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu' (ÖBF) ve 'Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu' (CÖDÖ-YU) uygulanmıştır.

Bu değerlendirmeler sonrasında tüm katılımcılardan sekiz saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde 5-10 ml periferik venöz kan örneği biyokimya tüpüne alınmıştır. Örneklerin biyokimyasal analizinin yapılması için üniversitemizin Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına uygun koşullarda transfer edilmesi sağlanmıştır. Alınan örnekler, 10-15 dakika boyunca 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak -80°C'de eppendorf tüplerde biyokimyasal analizin yapılacağı tarihe kadar muhafaza edilmiştir.

5.5. Veri Toplama Yöntemleri

5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form, katılımcının cinsiyeti, yaşı, ebeveynlerinin yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, fiziksel ve psikiyatrik hastalık varlığı, katılımcının aile yapısı, ailenin ekonomik durumu gibi sosyodemografik özellikleri ve ailede bulunan tıbbi ve psikiyatrik hastalık gibi klinik özellikleri sorgulamaktadır. Ebeveynler tarafından doldurulmuştur. Form 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 (ÇDŞG–ŞY–DSM–5–T)

Endicott ve Spitzer tarafından 1978 yılında yetişkinlerde kullanmak üzere geliştirilen ve 1985 yılında Chambers ve meslektaşları tarafından çocuklarda kullanım için uyarlanan ‘Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi’, Kaufman ve meslektaşları tarafından DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre düzenlenerek ‘Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi’ adıyla yeniden yapılandırılmıştır. Bu ölçek, çocuk ve ergenlerde hem geçmişte hem de halen mevcut olan psikopatolojileri belirlemek amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir. Görüşme üç ana bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde, yapılandırılmamış bir formatta çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, gelişimsel hikayesi, mevcut şikayetleri, tıbbi durumu ve evde ve okuldaki işlevselliğiyle ilgili bilgiler toplanmaktadır. İkinci bölümde, 200’den fazla belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer almaktadır. Üçüncü bölüm ise, DSM-5 tanılarını doğrulamak amacıyla yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarını içermektedir [237, 238]

Ölçeğin ilk versiyonunun Türkiye örnekleminde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. 2016 yılında DSM-5 tanı kriterlerine göre güncellenen yeni versiyonun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [238].

5.5.3. Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu

Conners ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve 80 maddeden oluşan ölçek, karşı gelme, bilişsel problemler/dikkatsizlik, hiperaktivite, kaygı-utangaçlık, sosyal problemler, mükemmeliyetçilik, psikosomatik yakınmalar ve DSM-IV'e dayalı dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Bu maddeler, ebeveynler tarafından son bir ay dikkate alınarak dörtlü Likert ölçeği üzerinde yanıtlanmaktadır. Ölçek, 7 alt ölçek (Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik, Karşı Gelme, Hiperaktivite, Kaygı-Utangaçlık, Mükemmeliyetçilik, Sosyal Problemler, Psikosomatik) ve 3 yardımcı ölçekten (DSM-IV İndeksi, Global İndeks, DEHB İndeksi) oluşur. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Alkan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [239, 240]. Form Ek-3' te sunulmuştur.

5.5.4. Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği- Yenilenmiş Uzun Formu

Conners ve meslektaşları tarafından geliştirilen ve 59 maddeden oluşan ölçek; altı alt ölçek(Kaygı-Utangaçlık, Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik, Karşı Gelme, Hiperaktivite, Sosyal Problemler ve Mükemmeliyetçilik) ve üç yardımcı ölçek (DEHB İndeksi, Conners Global İndeks ve DSM-IV Semptomları İndeksi) içermektedir. Bu ölçek, çocukların akranlarıyla bir arada bulunduğu okul ortamındaki davranışlarının öğretmenler tarafından değerlendirilerek problemli davranışları hakkında bilgi edinilmesini sağlamaktadır. Öğretmenlerden, son bir ayı dikkate alarak ölçeği doldurmaları istenmektedir. Maddeler, öğretmenler tarafından dörtlü Likert tipi ölçek üzerinde yanıtlanmaktadır [241].

Ölçeğin Türkiye örnekleminde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [242]. Form Ek-4' te sunulmuştur

5.5.5. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği

Achenbach tarafından geliştirilen bu ölçek, 6-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin problemli davranışlarını ebeveynlerden veya bakım verenlerden elde edilen bilgilerle değerlendirmektedir. Tanı koydurucu bir özelliği olmamakla birlikte, davranışların standart bir şekilde tanımlanmasını sağlar. 113 problem maddesinden ve 'sosyal sorunlar, düşünce sorunları ve dikkat sorunları' gibi ek alt testler ile çocuğun aktivite, sosyallik ve okul durumunu değerlendiren yeterlilik bölümünden oluşmaktadır. Son altı ayda gözlemlenen problemli davranışlar üçlü likert tipi bir değerlendirmeye puanlanmaktadır. Ölçekten elde edilen iki ana davranış belirti puanı 'içe yönelim' ve 'dışa yönelim' alanlarına yöneliktir. İçe yönelim,

‘anksiyete/depresyon, sosyal içe dönüklük/depresyon ve somatik yakınmalar’ alt testlerinden; dışa yönelim ise ‘kurallara karşı gelme ve saldırgan davranışlar’ alt testlerinden oluşur [243].

Ölçeğin Türkiye örnekleminde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [244]. Form Ek-5’ te sunulmuştur.

5.5.6. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu

Achenbach tarafından 1991 yılında geliştirilen bu ölçek, 6-18 yaş aralığındaki öğrencilerin problemli davranışlarını ve okulda uyum becerilerini öğretmenlerden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır [245]. Ölçeğin Türkçeye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1995 yılında Erol ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [244].

Ölçeğin ilk bölümü, okul ve öğrenci ile ilgili temel bilgilerin yanı sıra uyum işlevlerini değerlendiren alt testlerden oluşmaktadır. Bu alt testler arasında okul başarısı, çalışma alışkanlıkları, uygun davranışlar, öğrenme yetenekleri ve mutluluk yer almaktadır. Bu bölümün sonunda bir uyum puanı hesaplanmaktadır. Ölçeğin ikinci bölümü ise, öğrencilerin okulda sorun yaratabilecek davranışlarını sorgular. Bu bölümden, “içe yönelim” ve “dışa yönelim” olmak üzere iki ayrı davranış puanı elde edilir [244].

İçe yönelim grubu, sosyal içe dönüklük, somatik yakınmalar ve anksiyete/depresyon alt testlerinden oluşurken, dışa yönelim grubu saldırgan davranışlar ve suça yönelik davranışları içermektedir. Ayrıca, her iki gruba da dahil olmayan dikkat sorunları, düşünce sorunları ve sosyal sorunlar da ölçeğin bir parçasıdır. Bu alt testlerin toplam puanı, genel bir problem puanı olarak hesaplanmaktadır [244]. Form Ek-6’ da sunulmuştur.

5.5.7. Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebeveyn Formu

YİYDDE, 5-18 yaş arası çocuk ve ergenlerin ev ve okul ortamlarındaki davranışlarının, uzmanlar tarafından değerlendirilmesini sağlayan bir ölçme aracıdır. 2000 yılında Gerard A. Gioia, Peter K. Isquith, Steven C. Guy ve Lauren Kenworthy tarafından geliştirilmiş ve aynı kişiler tarafından normları belirlenmiş, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Bu ölçek, nörogelişimsel bozukluğu olan veya sağlıklı çocuk ve ergenlerin davranışlarını, yürütücü işlevler dikkate alınarak değerlendirmek üzere tasarlanmıştır [246].

YİYDDE, ebeveynler tarafından doldurulan 86 sorudan oluşmakta ve 8 alt başlık altında incelenmektedir. Türkiye örneklemindeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 2011 yılında Erdoğan Bakar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [247]. Form Ek-7' de sunulmuştur.

5.5.8. Sosyal Cevaplılık Ölçeği

Sosyal Cevaplılık Ölçeği, ilk olarak 2000 yılında Constantino tarafından "Sosyal Karşılıklılık Ölçeği" adıyla geliştirilmiştir. Daha sonra bu ölçek, Sosyal Cevaplılık Ölçeği olarak yeniden adlandırılmıştır. Constantino, 2003 yılında yaptığı çalışmada, bu ölçeğin otizm benzeri belirtileri değerlendirmek amacıyla kullanılabileceğini belirtmiştir. Çalışmalar, ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliğinin yüksek olduğunu ve Otizm Tanı Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş Şekli ile konulan otizm tanısı ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [248, 249].

SCÖ, 39 maddeyle gözlemlenebilir sosyal davranışları, 6 maddeyle dilin sosyal kullanımını ve 20 maddeyle otistik davranışları değerlendirmektedir, toplamda 65 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten elde edilen yüksek puanlar, sosyal bozulmanın ciddiyetinin artışı ile ilişkilidir. Kesim değeri puanı 60 olarak belirlenmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yayınlanmamış olmasına rağmen, daha önce okul çağı çocuklarında yapılan geniş örneklemlerle bir çalışmada Ünal ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [250]. Form Ek-8'de sunulmuştur.

5.5.9. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Chorpita ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek, çocuk ve ergen yaş grubundaki anksiyete ve depresyon semptomlarını DSM-IV'e dayalı olarak ölçmek amacıyla tasarlanmıştır [251]. Toplam 47 maddeden oluşan ve okuma yazma bilen çocuklar tarafından doldurulan bu ölçek, 4'lü Likert tipi bir değerlendirme sistemi kullanmaktadır. Alt ölçekler, yaygın kaygı bozukluğunu değerlendiren 6 madde, sosyal kaygı bozukluğunu değerlendiren 7 madde, sosyal fobiyi değerlendiren 9 madde, panik bozukluğunu değerlendiren 9 madde, obsesif kompulsif bozukluğu (değerlendiren 6 madde ve majör depresif bozukluğu değerlendiren 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2017 yılında Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [252]. Form Ek-9'da sunulmuştur.

5.5.10. Biyokimyasal Ölçümler

Üniversitemizin Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına uygun koşullarda transfer edilen periferik kan örnekleri, 10-15 dakika boyunca 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak -80°C’de eppendorf tüplerde biyokimyasal analizin yapılacağı tarihe kadar muhafaza edilmiştir. Çalışma öncesi -80°C’de saklanan serum örneklerinin ve 2-8° C’de bulunan ELISA kitlerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra Sparc, Sparc1-1/ Hevin, Trombospondin-1 proteinlerinin serum konsantrasyonlarının analizi için proteine özgü uygun kitler kullanılarak ELISA yöntemi uygulanmıştır.

5.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 29.0 paket programı ve R programlama (Sürüm 2024.04.1+748) dili kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı “Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılmayan veriler için medyan, Q1 ve Q3 değerleri hesaplanmıştır. Demografik verilerin incelenmesinde ve klinik özelliklerin belirlenmesinde tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır ve R’da “*dplyr*” ve “*psych*” paketleri kullanılmıştır. DEHB ve sağlıklı kontrol gruplarında kategorik verilerin karşılaştırılmasında “Kikare testi” veya “Fisher’s Exact Test”, skorların ve serum markerlarının karşılaştırılmasında “bağımsız örneklem T-testi” veya “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Bu testler için R da “*stats*” paketi kullanılmıştır. Serum markerları ile ölçek puanları arasında korelasyonlar incelenmiştir. Her iki değişkenin de normal dağılım göstermesi durumunda “Pearson korelasyon testi”, en az bir değişkenin normal dağılım göstermemesi durumunda “Spearman korelasyon testi” uygulanmıştır. Korelasyon analizleri “*Hmisc*” paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmamıza 6-12 yaş arası sağlıklı kontrol grubu için 40, DEHB grubu için 46 olmak üzere toplam 86 katılımcı dâhil edilmiştir. Cinsiyet dağılımı her iki grup için benzer olup, DEHB grubundaki katılımcıların %63,0'ı (n=29/46) erkek, %37,0'ı (n=17/46) kız; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların %60,0'ı (n=24/40) erkek, %40,0'ı (n=16/40) kızdır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,096). Yaş medyanı DEHB grubunda 8 yıl iken, sağlıklı kontrol grubunda 9 yıl saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,220) (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Yaş ve Cinsiyet Dağılımlarının Karşılaştırılması

		DEHB	Sağlıklı Kontrol		
		n=46	n=40		
		IQR	IQR	x ² /z	p
Cinsiyet n(%)	Erkek	29 (63,0%)	24 (60,0%)	0,004*	0,946
	Kız	17 (37,0%)	16 (40,0%)		
Yaş (yıl)		8,00 [7,00;9,00]	9,00 [7,00;10,0]	-1,207**	0,220
Sınıf		2,00 [2,00;4,00]	3,00 [2,00;5,00]	-1,636**	0,096
*: Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmış olup x ² istatistiği verilmiştir. **: Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.					

Katılımcıların annelerinin yaş ortalaması DEHB grubunda 37,9 ± 5,48 yıl, sağlıklı kontrol grubunda ise 37,9 ± 5,85 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,980). Annelerin eğitim düzeyi açısından da DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark bulunmuştur (p = 0,051) (Tablo 6.2).

Tıbbi hastalık öyküsü olan annelerin %61,1'i DEHB grubunda, %38,9'u sağlıklı kontrol grubunda olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,643). Annelerin psikiyatrik hastalıkları DEHB grubunda anksiyete bozuklukları (n=2/4, %50), obsesif kompulsif bozukluk (n=1/4, %25) ve uyku bozuklukları (n=1/4, %25) iken sağlıklı kontrol grubunda sadece anksiyete bozukluğu (n=3/3, %100) tanısı bulunmaktadır. Annelerin psikiyatri özgeçmişi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,000).

Tıbbi hastalık öyküsü olan annelerin %61,1'i DEHB grubunda %38,9'u sağlıklı kontrol grubunda olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,643$). DEHB grubundaki annelerin %52,2'si herhangi bir işte çalışırken %47,8'i çalışmamaktadır. Sağlıklı kontrol grubundaki annelerin ise %70'i çalışırken, %30'u çalışmamaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,143$) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Annelerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

		DEHB	Sağlıklı Kontrol		
		n=46	n=40		
		n(%)	n(%)	χ^2/t	p
Anne yaş (ortalama $\pm$ SS)		37,9 $\pm$ 5,48	37,9 $\pm$ 5,85	- 0,024**	0,980
Anne eğitim düzeyi	İlkokul	3 (6,5%)	3 (7,50%)		0,051
	Ortaokul	4 (8,7%)	1 (2,5%)		
	Lise	16 (34,8%)	12 (30,0%)		
	Önlisans	8 (17,4%)	1 (2,5%)		
	Lisans	15 (32,6%)	23 (57,5%)		
Anne tıbbi hastalık öyküsü	Var	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,214*	0,643
	Yok	35 (51,5%)	33 (48,5%)		
Anne psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	4 (57,1%)	3 (42,9%)	<0,001*	1,000
	Yok	42 (53,2%)	37 (46,8%)		
Annedeki psikiyatrik hastalık (n=7)	Anksiyete	2 (50,0%)	3 (100%)	-	1,000
	OKB	1 (25,0%)	-		
	Uyku sorunları	1 (25,0%)	-		
Annenin çalışma durumu	Çalışıyor	24 (52,2%)	28 (70,0%)	2,147	0,143
	Çalışmıyor	22 (47,8%)	12 (30,0%)		

*: Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmış olup χ^2 istatistiği verilmiştir. **: Normal dağılım gösteren değişkenlere Bağımsız örneklem T-testi uygulanmış ve (t) istatistikleri verilmiştir.

DEHB grubundaki katılımcıların babalarının yaş medyanı 41,0 yıl [36,2-45,8], sağlıklı kontrol grubundaki babaların yaş medyanı ise 41,0 yıl [36,0-44,2] olarak belirlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z = -0,522$, $p = 0,600$). Babaların eğitim düzeyleri arasında ilkök, ortaokul, lise, önlisans ve lisans mezunu olma oranları incelenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,119$). DEHB grubundaki babaların %100'ü herhangi bir işte çalışırken sağlıklı kontrol grubundaki babaların %97,5'i çalışmaktadır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,465$). Tıbbi hastalık öyküsü olan babaların %66,7'si DEHB grubunda, %33,3'ü sağlıklı kontrol grubunda olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,500$).

Psikiyatrik özgeçmişli olan babaların sayısı olmayanlara göre oldukça az olmakla birlikte, yarısı (n=2/4) DEHB grubunda, yarısı (n=2/4) sağlıklı kontrol grubundadır. Babaların psikiyatrik hastalıkları DEHB grubunda anksiyete bozuklukları (n=1/2, %50) ve şizofreni (n=1/2, %50) iken sağlıklı kontrol grubunda bipolar bozukluk (n=1/2, %50) ve DEHB (n=1/2, %50) dir. Babaların psikiyatri özgeçmişli açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p=1,000) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Babaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

		DEHB	Sağlıklı Kontrol		
		n=46	n=40		
		n(%)	n(%)	x ² /z	p
Baba yaş		41,0	41,0	-0,522**	0,600
IQR		[36,2;45,8]	[36,0;44,2]		
Baba eğitim düzeyi	İlkokul	4 (8,7%)	3 (7,5%)		0,119
	Ortaokul	3 (6,5%)	3 (7,5%)		
	Lise	21 (45,6%)	10 (25,0%)		
	Önlisans	5 (10,9%)	2 (5,0%)		
	Lisan	13 (28,3%)	22 (55,0%)		
Baba tıbbi hastalık öyküsü	Var	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,455*	0,500
	Yok	38 (51,4%)	36 (48,6%)		
Baba psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	2 (50,0%)	2 (50,0%)	<0,001*	1,000
	Yok	44 (53,6%)	38 (46,4%)		
Babada var olan psikiyatrik hastalık (n=4)	Anksiyete	1 (50,0%)	-		1,000
	BAB	-	1 (50,0%)		
	DEHB	-	(50,0%) -		
	Şizofreni	1 (50,0%)			
Baba çalışma durumu	Çalışıyor	46,0 (100%)	39 (97,5%)		0,465
	Çalışmıyor	0 (0,00%)	1 (2,5%)		
*: Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmış olup x ² istatistiği verilmiştir. **: Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.					

Hollingshead-Redich ölçeği ile belirlenen sosyoekonomik, sosyokültürel statü düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan sınırda anlamlı farklılık saptanmıştır (p = 0,064). Ölçekle belirlenen sosyoekonomik, sosyokültürel statü düzeylerini oluşturan sınıf oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,116) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Ailelerin sosyoekonomik, sosyokültürel statü düzeylerinin DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

		DEHB	Sağlıklı Kontrol	p
		n=46	n=40	
		n(%)	n(%)	
Sınıf	Sınıf 1	-	-	0,116
	Sınıf 2	14 (30,4%)	22 (55,0%)	
	Sınıf 3	25 (54,3%)	13 (32,5%)	
	Sınıf 4	4 (8,7%)	2 (5,0%)	
	Sınıf 5	3 (6,6%)	3 (7,5%)	
SES	Düşük	7 (15,2%)	5 (12,5%)	0,064
	Orta	25 (54,3%)	13 (32,5%)	
	Yüksek	14 (30,4%)	22 (55,0%)	

6.2. Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

ÇDDÖ alt testlerinin tümünde puanlar DEHB grubunda daha yüksektir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeğinin Alt Test Puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

	DEHB	Sağlıklı Kontrol		
	n=46	n=40		
	IQR	IQR	p	z
Anksiyete/Depresyon	5,00 [2,00;7,00]	1,00 [0,00;4,00]	<0,001	-3,939
Sosyal İçer Dönüklük	2,00 [0,00;3,00]	0,00 [0,00;2,00]	0,009	-2,502
Somatik Yakınmalar	1,00 [0,00;2,75]	0,00 [0,00;1,00]	0,007	-2,467
Sosyal Sorunlar	4,00 [2,00;7,50]	1,00 [0,00;2,00]	<0,001	-5,168
Düşünce Sorunları	2,00 [1,00;4,00]	0,00 [0,00;1,00]	<0,001	-3,519
Dikkat Sorunları	8,00 [6,25;11,8]	0,50 [0,00;3,00]	<0,001	-6,774
Kurallara Karşı Gelme	2,00 [1,00;4,00]	0,00 [0,00;1,00]	<0,001	-5,121
Saldırgan Davranışlar	6,50 [4,00;14,0]	1,00 [0,00;2,00]	<0,001	-5,956
İçer Yönelim	9,00 [3,00;13,5]	3,00 [0,00;6,25]	<0,001	-3,748
Dışer Yönelim	9,00 [5,00;18,5]	1,00 [0,00;3,00]	<0,001	-5,995
Otistik Özellikler	9,50 [4,00;13,8]	2,50 [0,00;5,00]	<0,001	-4,753
Toplam Sorun	34,5 [25,5;60,8]	10,0 [2,00;20,0]	<0,001	-6,073
Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				

CADÖ-YU ‘Mükemmeliyetçilik’ alt ölçeğinde DEHB grubu için medyan 3.00 [1.00;6.00] ve sağlıklı kontrol grubu için medyan 2,00 [0,00;4,00] hesaplanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,095$). Özellikle bilişsel problemler/dikkatsizlik, hiperaktivite, DEHB indeksi ve DSM-IV semptomları alt boyutlarında olmak üzere CADÖ-YU’nun diğer alt ölçeklerinin tamamında ve yardımcı ölçeklerinde DEHB grubundaki çocuklar belirgin şekilde daha yüksek skorlar almıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu Alt Ölçek Puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

	DEHB	Sağlıklı Kontrol		
	n=46	n=40		
	IQR	IQR	p	z
Karşı Gelme	8,00 [5,00;14,0]	1,50 [1,00;4,25]	<0,001	-5,320
Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik	16,5 [8,00;21,8]	2,00 [0,00;6,00]	<0,001	-6,393
Hiperaktivite	10,0 [5,25;12,8]	1,00 [0,00;3,00]	<0,001	-6,900
Kaygı-utangaçlık	3,00 [1,00;6,75]	2,00 [0,75;4,00]	0,050	-1,939
Mükemmeliyetçilik	3,00 [1,00;6,00]	2,00 [0,00;4,00]	0,095	-1,649
Sosyal Problemler	1,00 [0,00;3,75]	0,00 [0,00;1,00]	0,007	-2,484
Psikosomatik	1,00 [0,00;2,75]	0,00 [0,00;1,00]	0,006	-2,627
DEHB İndeksi	19,0 [12,2;26,0]	2,00 [0,00;5,00]	<0,001	-6,610
Conners Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsivite	9,00 [5,00;11,0]	1,00 [0,00;2,00]	<0,001	-6,467
Conners Global İndeks-Duygusal Değişkenlik	2,00 [2,00;4,75]	0,00 [0,00;1,00]	<0,001	-4,718
Conners Global İndeks-Toplam	11,5 [6,25;15,0]	2,00 [0,75;3,25]	<0,001	-6,324
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik	14,0 [7,00;18,0]	1,00 [0,00;3,25]	<0,001	-6,303
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite Dürtüsellik Alt Ölçeği	11,0 [6,25;15,0]	1,50 [0,00;3,00]	<0,001	-6,926
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam	23,0 [15,0;32,8]	3,00 [0,00;8,00]	<0,001	-6,839
Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				

DEHB grubundaki katılımcıların 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formunun alt boyutlarından ‘Anksiyete/Depresyon’ puanı medyan 2,00 [0,25;3,75]; ‘Sosyal İç Dönüklük’ puanı medyan 2,00 [1,00;3,75]; ‘Somatik Yakınmalar’ puanı medyan 1,00 [0,00;2,00]; ‘Sosyal Sorunlar’ puanı medyan 3,00 [1,00;6,75]; ‘Düşünce Sorunları’ puanı medyan 3,00 [1,25;5,00]; ‘Dikkat Sorunları’ puanı ortalama $10,6 \pm 3,89$; ‘Kurallara Karşı Gelme’ puanı medyan 5,00 [3,00;9,00]; ‘Saldırgan Davranışlar’ puanı medyan 7,00 [4,00;13,8]; ‘İçe Atım’ puanı medyan 6,00 [3,00;9,00]; ‘Dışa Atım’ puanı medyan 13,5 [7,00;23,2] ve

‘Toplam’ puan medyanı 45,5 [31,0;61,2] olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre DEHB grubundaki çocuklar, dikkat sorunları, saldırgan davranışlar ve dışa atım gibi alanlarda yüksek puanlar almıştır.

CÖDÖ-YU alt ölçeklerinde DEHB grubunda ‘Karşı Gelme’ puanı medyan 5,00 [2,00;6,75]; ‘Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik’ puanı medyan 8,00 [6,00;11,0]; ‘Hiperaktivite’ puanı ortalama $7,78 \pm 4,14$; ‘Kaygı-Utangaçlık’ puanı medyan 3,00 [1,25;6,75], ‘Mükemmeliyetçilik’ puanı medyan 1,00 [0,00;4,00; ‘Sosyal Problemler’ puanı medyan 3,00 [1,00;5,00]; ‘DEHB indeksi-Dikkatsizlik’ ortalama $10,8 \pm 3,83$; ‘DEHB indeksi-Hiperktivite’ puanı medyan 6,00 [3,00;10,0]; ‘Conners Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsivite’ puanı ortalama $7,15 \pm 3,33$; ‘Conners Global İndeks- Duygusal Değişkenlik’ s puanı medyan 4,50 [3,00;6,75], ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik’ puanı ortalama $15,3 \pm 5,85$; ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite-Dürtüsellik Alt Ölçeği’ skoru $11,8 \pm 7,29$ ve ‘DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam’ puanı ortalama $27,0 \pm 11,2$ olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular neticesinde DEHB grubundaki çocukların, özellikle bilişsel problemler/dikkatsizlik, hiperaktivite ve DEHB indeksi alt skorlarından yüksek puanlar aldığı saptanmıştır.

DEHB ve sağlıklı kontrol gruplarındaki çocukların RÇDKÖ alt ölçek puanlarının tümünde benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadığı bulunmuştur (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	DEHB	Sağlıklı Kontrol		
	n=46	n=40		
	IQR	IQR	p	z
Sosyal Fobi	5,00 [4,00;8,00]	4,50 [3,00;7,00]	0,279	-1,077
Panik Bozukluk	1,00 [0,00;3,00]	2,00 [0,00;3,25]	0,607	-0,502
Majör Depresyon	3,00 [1,00;5,75]	2,50 [0,75;6,00]	0,582	-0,545
Ayrılık Kaygısı Bozukluğu	3,50 [2,00;6,00]	2,00 [1,00;5,00]	0,072	-1,783
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	3,00 [1,25;5,00]	4,00 [1,75;5,50]	0,622	-0,489
Obsesif Kompulsif Bozukluk	2,00 [0,00;5,00]	3,00 [1,00;5,25]	0,303	-1,017
Toplam Anksiyete Puanı	13,5 [8,25;21,8]	13,0 [7,75;21,0]	0,742	-0,329
Toplam İnternalizan Bozukluk Puanı	16,5 [10,0;26,8]	15,0 [9,50;25,2]	0,706	-0,376
Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				

DEHB grubundaki çocuklar YİYDDE alt başlıklarının tümünde daha yüksek puanlar almıştır ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. YİYDDE alt başlıklık puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

	DEHB	Sağlıklı Kontrol		
	n=46	n=40		
	IQR	IQR	p	z
Duygusal kontrol	19,0 [15,0;24,0]	13,0 [12,0;16,0]	<0,001	-4,571
Kaydırma	14,0 [12,0;16,0]	10,5 [8,75;13,2]	<0,001	-3,969
Ketleme	17,5 [14,0;20,0]	11,5 [10,0;14,0]	<0,001	-5,129
Davranım düzenleme göstergesi	51,5 [41,2;58,0]	36,5 [32,0;42,2]	<0,001	-5,207
Planlama örgütlenme	25,0 [19,0;30,0]	14,0 [12,0;18,0]	<0,001	-5,822
Çalışma belleği	20,5 [16,2;25,0]	12,0 [10,8;14,0]	<0,001	-5,956
Başlatma	16,0 [11,2;18,0]	10,0 [8,00;12,0]	<0,001	-4,922
Malzeme örgütlenme	12,0 [9,00;16,0]	8,00 [6,00;10,0]	<0,001	-4,380
İzleme	16,5 [12,0;19,0]	10,0 [8,00;12,0]	<0,001	-5,073
Üstbilgi göstergesi	142 [109;164]	92,5 [81,0;107]	<0,001	-5,619
Yönetici işlev göstergesi	193 [153;223]	132 [113;150]	<0,001	-5,575
Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				

DEHB grubunda medyan SCÖ toplam puanı 47,0 [38,0;61,5] olarak belirlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda medyan SCÖ toplam puanı 33,5 [23,5;47,0] olarak belirlenmiştir. DEHB grubundaki çocukların SCÖ toplam ve alt ölçek puanları sağlıklı kontrol grubundaki çocukların puanlarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Sosyal Cevaplılık Ölçeği puanlarının DEHB ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

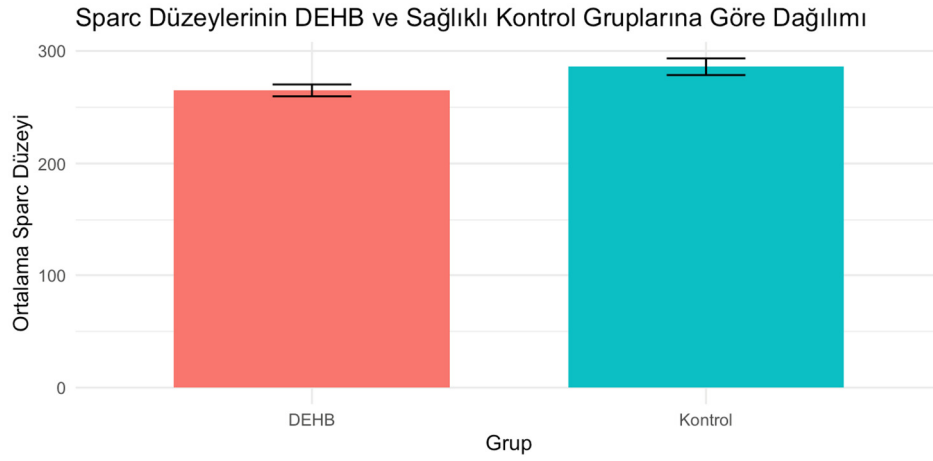
SCÖ ölçek puanları	DEHB	Sağlıklı Kontrol		
	n=46	n=40		
	IQR ortalama ± SS	IQR ortalama ± SS	p	t/z
SCÖ toplam	47,0 [38,0;61,5]	33,5 [23,5;47,0]	<0,001	-3,623**
Otistik özellikler	4,00 [3,00;6,75]	2,50 [1,00;5,00]	0,014	-2,450**
DEHB özellikleri	10,1 ± 4,23	6,62 ± 3,01	<0,001	-4,340*
Sosyal yetersizlik	37,0 [30,0;46,8]	28,0 [20,5;37,0]	0,002	-3,064**
İletişim yetersizliği	4,00 [3,00;6,00]	1,00 [1,00;3,00]	<0,001	-5,073**
Sterotipik davranışlar	7,00 [4,00;8,75]	2,00 [1,00;6,00]	0,001	-3,259**
* Normal dağılım gösteren değişkenlere Bağımsız örneklem T-testi uygulanmış ve (t) istatistikleri verilmiştir. **Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				

6.3. Grupların Serum Sparc, Sparcl-1/ Hevin ve Trombospondin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

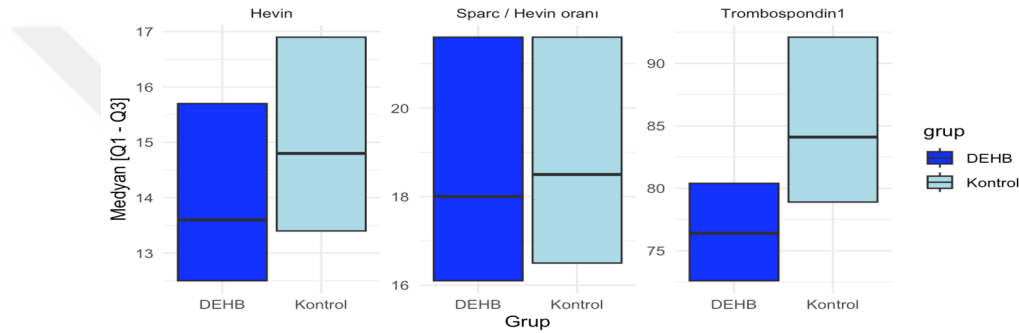
DEHB ve sağlıklı kontrol gruplarındaki çocukların biyokimyasal parametreleri arasında bazı anlamlı farklar saptanmıştır. DEHB grubunda ortalama Sparc seviyesi $265 \pm 35,7$ ng/mL iken, sağlıklı kontrol grubunda $286 \pm 46,8$ ng/mL 'dir ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t = -2,358$, $p = 0,020$) (Şekil 2). DEHB grubunda medyan Hevin seviyesi 13,6 ng/mL [12,5;15,7] iken, sağlıklı kontrol grubunda 14,8 ng/mL [13,4;16,9]'dir ve gruplar arası fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur ($z = -1,961$, $p = 0,049$). DEHB grubunda medyan Trombospondin-1 seviyesi 76,4 ng/mL [72,6;80,4] iken, sağlıklı kontrol grubunda 84,1 ng/mL [78,9;92,1]'dir ve gruplar arası fark istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıdır ($z = -3,735$, $p < 0,001$). DEHB grubunda Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Özellikle Trombospondin-1 seviyesindeki fark yüksek derecede anlamlıdır. DEHB grubunda medyan Sparc/Hevin oranı 18,0 [16,1;21,6] iken, sağlıklı kontrol grubunda 18,5 [16,5;21,6]'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z = -0,216$, $p = 0,829$) (Tablo 10) (Şekil 3).

Tablo 6.10. DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	DEHB	Sağlıklı Kontrol		
	n=46	n=40		
	IQR ortalama $\pm$ SS	IQR ortalama $\pm$ SS	t/z	P
Sparc	265 $\pm$ 35,7	286 $\pm$ 46,8	-2,358*	0,020
Sparcl-1/ Hevin	13,6 [12,5;15,7]	14,8 [13,4;16,9]	-1,961**	0,049
Trombospondin-1	76,4 [72,6;80,4]	84,1 [78,9;92,1]	-3,735**	<0,001
Sparc / Hevin oranı	18,0 [16,1;21,6]	18,5 [16,5;21,6]	-0,216**	0,829
* Normal dağılım gösteren değişkenlere Bağımsız örneklem T-testi uygulanmış ve (t) istatistikleri verilmiştir. **Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				



Şekil 6.1. DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Sparc Düzeylerinin Sütun Grafiği



Şekil 6.2. DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Hevin, Trombospondin-1 düzeyleri ve Sparc/Hevin Oranının Kutu Grafiği

6.4. Serum Sparc, Sparc1- / Hevin, Trombospondin-1 Düzeylerinin Ölçek Puanlarıyla Karşılaştırılması

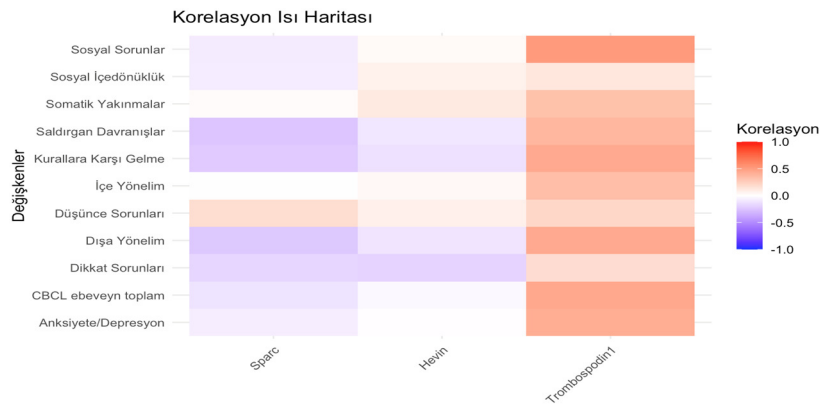
DEHB grubundaki katılımcıların ÇDDÖ alt test puanlarının serum markerları ile korelasyonu incelendiğinde; ‘Anksiyete/Depresyon’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,425$, $p = 0,003$), ‘Somatik Yakınmalar’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,327$, $p = 0,026$), ‘İçe Yönelim’ ile Trombospondin1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,344$, $p = 0,018$), ‘Sosyal Sorunlar’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,517$, $p < 0,001$), ‘Kurallara Karşı Gelme’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,440$, $p = 0,002$), ‘Saldırgan Davranışlar’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,375$, $p = 0,012$), ‘Dışa Yönelim’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,438$, $p = 0,002$), ‘Otistik özellikler’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,332$, $p = 0,024$) ve ‘ÇDDÖ

Toplam' puanı ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,448$, $p = 0,001$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. DEHB Katılımcıların ÇDDÖ Alt Ölçek Puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin-1		Sparc / Hevin oranı	
	r/s	p	s	p	s	p	s	p
Anksiyete/Depresyon	-0,075 ^s	0,619	-0,011	0,938	0,425	0,003	-0,057	0,705
Sosyal İçer Dönüklük	-0,079 ^s	0,598	0,077	0,609	0,129	0,389	-0,090	0,550
Somatik Yakınmalar	0,020 ^s	0,891	0,117	0,437	0,327	0,026	-0,128	0,393
İçer Yönelim	-0,007 ^s	0,959	0,036	0,807	0,344	0,018	-0,049	0,743
Sosyal Sorunlar	-0,083 ^s	0,581	0,034	0,820	0,517	<0,001	-0,132	0,379
Düşünce Sorunları	0,178 ^s	0,236	0,082	0,586	0,208	0,165	-0,014	0,924
Dikkat Sorunları.	-0,178 ^r	0,234	-0,192	0,200	0,181	0,228	0,100	0,504
Kurallara Karşı Gelme	-0,231 ^s	0,122	-0,130	0,385	0,440	0,002	-0,069	0,647
Saldırgan Davranışlar	-0,245 ^s	0,100	-0,105	0,485	0,375	0,010	-0,134	0,373
Dışa Yönelim	-0,234 ^s	0,117	-0,113	0,452	0,438	0,002	-0,117	0,437
Otistik Özellikler	0,008 ^s	0,954	-0,115	0,443	0,332	0,024	-0,027	0,856
ÇDDÖ Toplam	-0,119 ^s	0,430	-0,028	0,853	0,448	0,002	-0,084	0,578

Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir. Normal dağılan değişkenler için Pearson Korelasyonu yapılmış ve r korelasyon katsayısı verilmiştir.



Şekil 6.3. DEHB Grubundaki katılımcıların ÇDDÖ Alt Ölçek Skorları ile Sparc, Hevin ve Trombospondin-1 düzeyleri arasında korelasyon ısı haritası

Pozitif korelasyonlar kırmızı tonlarda, negatif korelasyonlar ise mavi tonlarda gösterilmiştir. Korelasyon bulunmayanlar ise beyaz renkle ifade edilmiştir.

DEHB grubundaki katılımcıların CADÖ-YU alt ölçeklerinin puanlarının serum markerları ile korelasyonu incelendiğinde; ‘Karşı Gelme’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,293$, $p = 0,048$), ‘Psikosomatik’ ile Trombospondin1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($r = 0,298$, $p = 0,045$) ve ‘DEHB İndeksi’ ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,331$, $p = 0,025$) (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. DEHB Katılımcıların Conners Anababa Ölçeği-Alt Ölçeklerinin Puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin1		Sparc / Hevin oranı	
	r/s	p	s	p	s	p	s	p
Karşı Gelme	-0,205 ^s	0,171	-0,124	0,410	0,293	0,048	-0,022	0,886
Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik	-0,115 ^r	0,445	0,024	0,877	0,095	0,529	-0,048	0,750
Hiperaktivite	-0,239 ^r	0,110	-0,119	0,431	0,017	0,908	0,031	0,838
Kaygı -utangaçlık	0,000 ^s	0,998	0,117	0,437	-0,022	0,883	-0,056	0,712
Mükemmeliyetçilik	-0,056 ^s	0,713	0,245	0,100	0,217	0,147	-0,199	0,184
Sosyal Problemler	-0,046 ^s	0,764	0,109	0,472	0,043	0,776	-0,123	0,417
Psikosomatik	-0,018 ^s	0,907	0,115	0,448	0,298	0,045	-0,075	0,620
DEHB İndeksi	-0,083 ^s	0,581	0,053	0,724	0,331	0,025	-0,072	0,635
Conners Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsivite	-0,204 ^r	0,175	-0,081	0,591	0,127	0,399	-0,006	0,968
Conners Global İndeks-Duygusal Değişkenlik	-0,136 ^s	0,369	-0,087	0,566	0,177	0,239	0,018	0,905
Conners Global İndeks-Toplam	-0,188 ^r	0,212	-0,070	0,643	0,151	0,316	-0,008	0,959
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik	-0,146 ^r	0,078	0,028	0,518	0,003	0,748	-0,086	0,940
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite Dürtüsellik Alt Ölçeği	-0,262 ^r	0,334	-0,098	0,852	0,049	0,983	-0,011	0,571
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam	-0,213 ^r	0,155	-0,006	0,969	-0,008	0,959	-0,073	0,632
Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir. Normal dağılan değişkenler için Pearson Korelasyonu yapılmış ve r korelasyon katsayısı verilmiştir.								

DEHB grubundaki katılımcıların ÇDDÖ-ÖBF alt test puanlarının serum markerları ile korelasyonu incelendiğinde; ‘Anksiyete/Depresyon’ ile Sparc/Hevin Oranı arasında düşük düzeyde negatif bir korelasyon ($s = -0,302$, $p = 0,042$) ve ‘Somatik Yakınmalar’ ile Sparc/Hevin Oranı arasında düşük düzeyde negatif bir korelasyon saptanmıştır ($s = -0,294$, $p = 0,047$) (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. DEHB Katılımcıların ÇDDÖ-ÖBF Alt Ölçek Skorları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin-1		Sparc / Hevin oranı	
	r/s	p	s	p	s	p	s	p
Anksiyete depresyon	-0,076 ^s	0,617	0,275	0,064	0,121	0,422	-0,302	0,042
Sosyal içe dönüklülük depresyon	-0,229 ^s	0,125	-0,072	0,635	-0,258	0,084	-0,019	0,902
Somatik yakınmalar	-0,153 ^s	0,311	0,245	0,100	0,125	0,406	-0,294	0,047
Sosyal sorunlar	-0,122 ^s	0,421	0,078	0,608	0,025	0,867	-0,155	0,304
Düşünce sorunları	-0,165 ^s	0,274	0,170	0,260	0,254	0,088	-0,253	0,089
Dikkat sorunları	-0,243 ^r	0,104	0,083	0,582	0,221	0,140	-0,231	0,122
Kurallara karşı gelme	-0,187 ^s	0,212	0,023	0,878	0,184	0,220	-0,144	0,339
Saldırgan davranışlar	-0,194 ^s	0,197	0,199	0,185	0,186	0,216	-0,279	0,061
İçe atım	-0,159 ^s	0,290	0,178	0,236	-0,022	0,882	-0,244	0,102
Dışa atım	-0,201 ^s	0,181	0,109	0,469	0,190	0,205	-0,219	0,143
Toplam	-0,255 ^s	0,088	0,145	0,335	0,178	0,236	-0,291	0,050
Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir. Normal dağılan değişkenler için Pearson Korelasyonu yapılmış ve r korelasyon katsayısı verilmiştir.								

DEHB grubundaki katılımcıların CÖDÖ-YU' nun serum markerları ile korelasyonu incelendiğinde; 'Kaygı/Utangaçlık' ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında düşük düzeyde negatif bir korelasyon ($s = -0,312$, $p = 0,035$), 'DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik' ile Trombospondin-1 düzeyleri ile arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon ($s = 0,316$, $p = 0,032$) ve 'DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam' ile Trombospondin-1 düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($s = 0,301$, $p = 0,042$) (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. DEHB Grubu Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin1		Sparc / Hevin oranı	
	r/s	p	s	p	s	p	s	p
Karşı Gelme	-0,204 ^s	0,175	0,147	0,329	0,069	0,650	-0,215	0,152
Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik	-0,102 ^s	0,502	0,095	0,529	0,178	0,238	-0,099	0,513
Hiperaktivite	-0,252 ^r	0,092	-0,041	0,788	0,163	0,279	-0,065	0,667
Kaygı -utangaçlık	-0,150 ^s	0,320	0,231	0,123	-0,312	0,035	-0,218	0,146
Mükemmeliyetçilik	-0,072 ^s	0,634	0,107	0,480	0,130	0,390	-0,120	0,427
Sosyal Problemler	-0,197 ^s	0,189	-0,033	0,827	0,158	0,293	-0,154	0,307
DEHB indeksi dikkatsizlik	-0,037 ^r	0,807	-0,004	0,980	0,115	0,445	0,005	0,971
DEHB İndeksi hiperaktivite	-0,155 ^s	0,304	-0,002	0,987	0,162	0,281	-0,046	0,760
Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsivite	-0,116 ^r	0,443	-0,059	0,699	0,205	0,173	0,030	0,846
Global İndeks-Duygusal Değişkenlik	-0,275 ^s	0,065	0,121	0,422	0,036	0,812	-0,239	0,109
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik	-0,034 ^r	0,821	-0,077	0,613	0,316	0,032	0,085	0,575
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite Dürtüsellik	-0,198 ^r	0,187	0,034	0,822	0,197	0,190	-0,108	0,475
DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam	-0,147 ^r	0,329	-0,047	0,759	0,301	0,042	-0,025	0,866
Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir. Normal dağılan değişkenler için Pearson Korelasyonu yapılmış ve r korelasyon katsayısı verilmiştir.								

DEHB grubundaki katılımcıların RÇKDÖ puanları ile serum markerları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. DEHB Grubub RÇKDÖ puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin-1		Sparc / Hevin oranı	
	s	p	s	p	s	p	s	p
Sosyal Fobi	0,027	0,857	-0,120	0,428	-0,098	0,516	0,108	0,474
Panik Bozukluk	0,206	0,170	0,034	0,821	-0,145	0,335	0,086	0,570
Majör Depresyon	0,043	0,779	0,063	0,678	-0,087	0,565	-0,049	0,749
Ayrılık Kaygısı Bozukluğu	0,046	0,761	-0,191	0,204	-0,134	0,376	0,173	0,250
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	0,131	0,384	0,012	0,938	-0,135	0,373	0,050	0,740
Obsesif Kompulsif Bozukluk	0,078	0,608	-0,140	0,355	-0,113	0,456	0,169	0,261
Toplam Anksiyete Puanı	0,085	0,576	-0,140	0,354	-0,162	0,282	0,167	0,266
Toplam İnternalizan Bozukluk Puanı	0,049	0,744	-0,117	0,440	-0,160	0,289	0,124	0,413
Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir.								

DEHB grubundaki katılımcıların YİYDDE puanlarının serum markerları ile korelasyonu incelendiğinde; ‘Ketleme’ ile Sparc düzeyleri arasında yüksek düzeyde negatif bir korelasyon ($r = -0,461$, $p = 0,001$), ‘Davranım Düzenleme İndeksi’ ile Sparc düzeyleri arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon ($r = -0,321$, $p = 0,030$), ‘Planlama Örgütlenme’ ile Sparc düzeyleri arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon ($s = -0,319$, $p = 0,031$) ve ‘İzleme’ ile Sparc düzeyleri arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0,407$, $p = 0,005$) (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. DEHB Katılımcıların YİYDDE Ebeveyn Ölçeği Skorları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin-1		Sparc / Hevin oranı	
	r/s	p	s	p	s	p	s	p
Duygusal kontrol	-0,172 ^r	0,254	-0,084	0,579	0,079	0,600	0,002	0,989
Kaydırma	-0,200 ^r	0,182	0,049	0,745	-0,060	0,691	- 0,089	0,556
Ketleme	-0,461 ^r	0,001	-0,149	0,323	0,058	0,700	- 0,089	0,557
Davranım düzenleme indeksi	-0,321 ^r	0,030	-0,037	0,805	0,063	0,675	- 0,089	0,559
Planlama örgütleme	-0,319 ^s	0,031	0,047	0,755	0,079	0,603	- 0,127	0,400
Çalışma belleği	-0,196 ^s	0,192	-0,073	0,631	-0,011	0,942	- 0,008	0,959
Başlatma	-0,088 ^s	0,561	-0,105	0,488	0,173	0,250	0,090	0,551
Malzeme örgütleme	-0,023 ^s	0,880	0,017	0,912	0,029	0,848	- 0,009	0,953
İzleme	-0,407 ^r	0,005	-0,068	0,652	0,157	0,297	- 0,141	0,351
Üstbilis indeksi	-0,265 ^r	0,075	-0,040	0,790	0,050	0,739	- 0,073	0,631
Yönetici işlev göstergesi	-0,284 ^r	0,056	-0,033	0,829	0,058	0,703	- 0,079	0,603
Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir. Normal dağılan değişkenler için Pearson Korelasyonu yapılmış ve r korelasyon katsayısı verilmiştir.								

DEHB grubundaki katılımcıların SCÖ alt ölçek ve toplam puanları ile serum markerları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. DEHB Katılımcıların Sosyal Cevaplılık Ölçeği Puanları ile Sparc, Hevin, Trombospondin-1 ve Sparc/Hevin Oranı Arasındaki Korelasyonlar

	Sparc		Hevin		Trombospondin-1		Sparc / Hevin oranı	
	s	p	s	p	s	p	s	p
SCÖ toplam	-0,205	0,171	-0,002	0,992	-0,059	0,696	-0,038	0,801
Otistik özellikler	-0,003	0,979	-0,059	0,695	0,049	0,744	-0,005	0,973
DEHB özellikleri	-0,148	0,323	-0,081	0,591	-0,026	0,859	-0,038	0,799
Sosyal yetersizlik	-0,131	0,384	-0,103	0,492	-0,004	0,973	-0,006	0,967
İletişim yetersizliği	-0,191	0,201	-0,183	0,232	0,051	0,731	0,033	0,825
Sterotipik davranışlar	-0,248	0,095	-0,132	0,379	0,102	0,499	-0,127	0,397
Normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyonu yapılmış ve s korelasyon katsayısı verilmiştir.								

DEHB grubundaki katılımcılar SCÖ puanları açısından klinik kesme değeri 60 olarak iki gruba ayrıldığında; Sparc düzeyi SCÖ toplam puanı 60 ve üzeri olan grupta (n=13) ortalama $245 \pm 30,3$, SCÖ toplam puanı 60'ın altında olan grupta (n=33) ise ortalama $273 \pm 34,7$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($t=-2,600$, $p=0,011$). Sparc/Hevin oranının SCÖ toplam puanı 60 ve üzeri olan grupta medyan 16,4 [15,3;17,7], SCÖ toplam puanı 60'ın altında olan grupta ise medyan 19,2 [16,3;23,3]'dür. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($z=2,012$, $p=0,044$) (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. DEHB Katılımcıların Sosyal Cevaplılık Ölçeği Toplam Puanına göre Gruplandırıldıktan Sonra Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	SCÖ toplam puan ≥ 60	SCÖ toplam puan < 60		
	n=13	n=33		
	IQR ortalama $\pm$ SS	IQR ortalama $\pm$ SS	t/z	P
Sparc	245 $\pm$ 30,3	273 $\pm$ 34,7	-2,600*	0,011
Hevin	14,9 [13,1;16,2]	13,1 [12,4;15,2]	1,256**	0,209
Trombospondin1	76,1 [72,6;78,7]	77,3 [72,7;80,4]	0,719**	0,472
Sparc / Hevin oranı	16,4 [15,3;17,7]	19,2 [16,3;23,3]	2,012**	0,044
* Normal dağılım gösteren değişkenlere Bağımsız örneklem T-testi uygulanmış ve (t) istatistikleri verilmiştir. **Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistikleri (z) verilmiştir.				

7. TARTIŞMA

7.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması

Çalışmamızda DEHB grubuna 46 kişi, kontrol grubuna 40 kişi dahil edilmiştir. Gruplara dahil edilen katılımcıların yaş ve cinsiyet açısından dağılımı benzer olarak saptanmış olup bu durum gruplar arasındaki bulgular karşılaştırılırken yaştan ve cinsiyetin karıştırıcı faktör olmasını engellemiştir. DEHB grubundaki erkek/kız oranı 1.7'dir. Bu oran DEHB' nin okul çağındaki çocuklarda erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten literatürdeki bilgilerle uyumlu bulunmuştur [3, 61].

Aile yapısı, ailenin sosyoekonomik düzeyi, ebeveyn yaşları, ebeveynlerin eğitim düzeyleri, ebeveynlerin çalışma durumları, ebeveynlerde tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü her iki grupta benzer özellik göstermektedir.

DEHB'yi düşük sosyoekonomik statü ile ilişkilendiren birçok çalışma bulunmasına rağmen, anlamlı bir ilişkinin olmadığını vurgulayan çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Sosyoekonomik durumu sınıflandırmak için farklı ölçütler kullanıldığından alanyazındaki bulguların tutarlılık göstermediği söylenmektedir [253]. Ancak Faraone ve arkadaşlarının Şubat 2024 tarihinde yayınlanan araştırmasında düşük sosyoekonomik statüye sahip ailelerin çocuklarında DEHB geliştirme riskinin iki kat arttığı belirtilmiştir [254].

Alanyazında ebeveyn ruhsal bozukluklarıyla DEHB geliştirme riskini ilişkilendiren çalışmalar mevcut olup, ebeveyn ruhsal bozuklukları ile DEHB geliştirme riskinin nedensellik mekanizmalarının genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin birleşik etkileri ve bu faktörlerin birbirleriyle etkileşimleri olduğu düşünülmektedir [255]. 2022 yılında yapılan bir meta analizde prenatal maternal stres, ebeveyn depresyonu, ebeveynde antisosyal kişilik bozukluğu varlığı DEHB ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur [256]. Ayrıca DEHB' nin ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen bulgulara göre DEHB'nin %60-80 oranında kalıtsal olduğunu bildirilirken [257], DEHB'li çocukların ebeveynlerinin yaklaşık olarak %25' inin DEHB için tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmektedir [30].

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre iki grup arasında sosyoekonomik statü ve ebeveynlerde psikiyatrik hastalık varlığı açısından anlamlı fark saptanmamış olup bu sonucun

çalışmanın tek merkezde yürütülmesi nedeniyle çalışmanın örneklem büyüklüğünün kısıtlı olmasından ve hastalık bilgilerinin aileye sorularak elde edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmada gruplar arasında sosyodemografik veri açısından anlamlı farklılıkların olmaması gruplar arasında bulguların değerlendirilmesinde bu alanda karıştırıcı faktörlerin etkisini minimize etmekte olup hipotezlere yönelik sonuçların güçlü bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

7.2. Kullanılan Ölçeklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması

Çalışmada ek psikopatolojileri dışlamak amacıyla klinisyen tarafından ÇDŞG-ŞY-T uygulandıktan sonra katılımcıların kendilerinden Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeğini doldurmaları istenmiştir. Ölçek puanlarına ilişkin veriler değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu incelemeye göre çalışmanın hipotezlerine ilişkin sonuçların değerlendirilmesinde anksiyete ve depresyonun karıştırıcı faktör olmasının önüne geçmiştir.

Yapılan çalışmalarda eşlik eden herhangi bir psikiyatrik komorbiteye sahip olmayan DEHB’li çocukların kurallara karşı gelme, saldırgan davranışlar, içe yönelim, dışa vurum sorunları, somatik yakınmalar gibi alanlarda sorunlar yaşadığı gösterilmiştir [258–260]. Bu çalışmada katılımcıların ebeveynlerinin çocuklarının problemleri davranışlarını değerlendirmeleri için 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği ve Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu kullanılmıştır. DEHB grubunu oluşturan katılımcıların okuldaki problemleri davranışlarını ve uyum becerilerini öğretmenlerden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirmek amacıyla öğretmenlerine 6-18 Yaş Grubu Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formu doldurtulmuştur. Çalışmaya ait 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme ve Conners Ölçeklerine ait veriler incelendiğinde DEHB grubundaki katılımcıların literatürle uyumlu olarak problemleri davranışlar açısından yüksek puanlar aldığı saptanmıştır. Bununla birlikte DEHB grubundaki katılımcılar kontrol grubuna göre Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Formundaki mükemmeliyetçilik alt ölçeği hariç tüm alt ve yardımcı ölçeklerde daha yüksek puanlar almıştır. Bu sonuç ölçeğin geçerlik ve güvenirlik çalışmasının DEHB grubundaki sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur [261].

Yürütücü işlevler, hedefe yönelik ve amaçlı davranışları düzenleyen süreçlerin bütünü kapsayan bir terimdir ve yapılan çalışmalarda diğer nörogelişimsel bozukluklarda olduğu gibi DEHB’li çocukların yürütücü işlevlerde çeşitli zorluklara sahip olduğu bildirilmiştir.

Araştırmalar, DEHB'li bireylerin çalışma belleği, ketleme, plan yapma, kurulumu kaydırma gibi becerilerinde kontrollere kıyasla yetersizlikler sergilediğini göstermektedir [262]. Mevcut çalışmada yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla her iki gruptaki katılımcılara ebeveynlerin bildirimi ile uygulanan 'Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri' uygulanmıştır. Ölçekten alınan yüksek puanlar yürütücü işlevlerdeki bozulmanın şiddetini yansıtmaktadır. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak DEHB grubundaki çocukların YİYDDE alt başlıklarının tümünde daha yüksek puanlara sahip olduğu tespit edilmiştir.

Sosyal alandaki eksiklikler, DEHB'deki en önemli işlevsel bozukluklar arasındadır ve DEHB hastalarının yaklaşık %52-82'sini etkilediği söylenmektedir. Okul yaşamındaki zorlukları, risk alma ve suç işleme davranışlarını öngerebileceği düşünüldüğünde sosyal işlevsellikteki eksikliklerin DEHB'de uzun vadeli dönemde kötü prognozun belirleyicilerinden biri olduğu belirtilmektedir. DEHB'li çocuklarda dikkat eksikliği, dürtüsellik ve hiperaktivite ile ilgili semptomlar zamanla iyileşme gösterebilirken sosyal performans giderek kötüleşerek daha fazla uyum sorununa yol açmaktadır. Ayrıca çekirdek belirtilerin yol açtığı sosyal bozulmalara ek olarak otistik özelliklerin varlığının da DEHB'de ki sosyal bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir [263]. Yapılan çalışmalar DEHB ve OSB arasında sosyal işlevsellikte bozulma açısından önemli bir klinik örtüşme olduğunu göstermektedir [264]. DEHB ve OSB'nin eştanı olarak bulunabileceği DSM-5'te belirtildikten sonra otistik özellikler DEHB'de giderek daha fazla tanımlanmaya başlanmıştır [265]. Mevcut çalışmada OSB benzeri belirtileri değerlendirmek ve sosyal işlevsellikte bozulma derecesini saptamak amacıyla 'Sosyal Cevaplılık Ölçeği' uygulanmıştır ve DEHB grubundaki katılımcıların SCÖ ilişkin verileri incelendiğinde; literatürdeki bu bilgilerle uyumlu olarak bütün alt ölçeklerde ve toplam puanlamada otistik özellikler ve sosyal alanda kötü işlevsellikle ilgili puanlarının sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

7.3. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması

Sinaptogenez sürecinde meydana gelen değişikliklerin, sinaptik aktivite ve plastisite ile yakından ilişkili olduğu ve nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Beyindeki sinapsların düzenlenmesinde astrositlerin kritik görevler üstlendiği göz önünde bulundurulduğunda, astrosit kaynaklı sinaptik modifikasyonların nörogelişimsel bozuklukların gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir [159, 160]. Bu bağlamda, mevcut çalışma, DEHB tanısı almış çocuklarda astrosit kaynaklı yapısal olmayan

ECM proteinlerinden Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeylerini inceleyen, bu proteinlerin DEHB'nin klinik özellikleri ve semptom şiddetiyle olan ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

Araştırmada, DEHB'li çocuklarda serum Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 protein düzeylerindeki değişiklikler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgular, DEHB tanısı almış çocuklarda serum Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, DEHB'li çocuklarda serum Sparc seviyelerinin yürütücü işlevlerdeki bozulmaları gösteren yüksek YİYDDE puanları ile negatif korelasyon gösterdiği, Trombospondin-1 düzeylerinin ise ÇDDÖ'de değerlendirilen çeşitli sorun alanlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, serum Sparc düzeylerinin ve Sparc / Hevin oranlarının SCÖ kesme değerinin üstünde puan alan DEHB'li çocuklarda, SCÖ kesme değerinin altında puan alan DEHB'li çocuklara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, astrosit kaynaklı yapısal olmayan ECM proteinlerinin DEHB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ek olarak, bu proteinlerin sinaptogenez sürecinde, sinaptik plastisite ve E/İ dengesindeki bozulmalarda olası etkileri göz önüne alındığında, hem DEHB hem de diğer nörogelişimsel bozukluklarda gözlemlenen bilişsel ve davranışsal zorlukların nörobiyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Sinaptogenez, merkezi sinir sistemi gelişimi ve işlevselliği için kritik bir süreçtir. Sinaptik bağlantıların doğru bir şekilde oluşturulması, beyin fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi açısından büyük önem taşır. Uyarıcı ve inhibe edici sinyaller arasındaki denge nöronal aktivitenin düzenlenmesini, sinaptik iletimin sağlanmasını ve nöronal ağların düzgün çalışmasını sağlar. Yeni yaşantılar sonucunda sinaptik plastisiteyle de beyin işlevsel gelişimi ve/veya değişimi yaşam boyu devam eder [129–131, 175, 176, 266]

Literatürde Sparc, Sparcl-1/ Hevin ve Trombospondin-1 proteinlerinin MSS'de uyarıcı sinapsların oluşumu, organizasyonu ve stabilitesi için gerekli olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır [267]. Çalışmada saptanan DEHB'li çocuklarda sinaptogenez ile ilişkili bu proteinlerin düzeylerindeki düşüklüğün; beyinde anormal sinaptogenez süreciyle bağlantılı olarak nöronal devrelerin gelişiminde ve işlevselliğinde bozulmalara yol açtığını düşündürmüştür. Bu fikir DEHB ile beyin gelişimi, yapısı ve işlevindeki değişiklikler arasında bağlantı olduğunu vurgulayan çalışmalarla [15] tutarlılık göstermektedir.

E/İ dengesi, sinaptik plastisite ve nöronal büyüme ile sinaptik budama süreçleri açısından hayati öneme sahiptir. Sinir sisteminin olgunlaşması, sinaptik bağlantılar ve nöronal ağlar arasındaki geniş çaplı bağlantıların aktiviteye bağlı olarak ayarlanmasıyla şekillenir. Çocukluk dönemi, GABA sinyallerinin lokal nöronal devrelerde sinyal-gürültü oranını artırdığı ve uzun menzilli nöronal bağlantılar yoluyla etkili sinyal iletimlerini mümkün kıldığı kritik bir gelişim dönemini olarak kabul edilmektedir. DEHB'li çocuklarda erken gelişiminde süresinde E/İ dengesinin atipik beyin bağlantısına yol açtığı ve erken dönemde fronto-striatal devredeki bu dengesizliğin devrenin kalıcı nöroanatomik anormalliğine neden olabileceği, bunun da hastaların çoğunda semptomların kalıcı olmasına yol açabileceğine dair alanyazında çalışmalar bulunmaktadır [189]. Beyin gelişimi sırasında kolinerjik sinapsların, geç embriyogenez ve erken postnatal dönemde depolarize edici etkisi olan GABAerjik sinyalizasyonun hiperpolarize edici bir özelliğe dönüşümüne katkıda bulunduğu bilinmektedir. Aynı zamanda, nöronal farklılaşma sürecinde ve sinaptogenezde önemli rollere sahip oldukları gösterilmiştir. Sparc'ın erken gelişim döneminde kolinerjik presinaptik uçların olgunlaşmasını engellediği ve apoptozis ile kolinerjik sinaps eliminasyonunu tetiklediği çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur [149–151]. Literatürde bahsedilen bilgiler doğrultusunda mevcut çalışma DEHB'li çocuklarda Sparc proteininin azalmış seviyelerinin, kolinerjik sinapslarda disfonksiyon yaratarak, nöronal farklılaşma, sinaptogenez ve GABAerjik sinyalizasyon süreçlerini etkileyip eksitator/inhibitör dengesini bozabileceğini ve böylece DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

Nörogelişimsel bozuklukların temelinde yatan patofizyolojik mekanizmanın E/İ dengesindeki bozulma olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir [11, 12]. Yapılan araştırmalarda Trombospondin-1 ve Sparcl-1/Hevin'in yapısal glutamerjik sinaps sayısını artırdığı, Sparcl-1/Hevin'in sinaptik bağlantılar arasında köprü görevi görebildiği [143, 144, 146], Sparc'ın ise Sparcl-1/Hevin kaynaklı sinaps oluşumunu engellediği [144] ve Sparc ile Sparcl-1/Hevin'in sinapslarda çeşitli glutamerjik reseptör seviyeleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Sparc'ın sinaps sayısı ve işlevinin genel bir negatif düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir [134]. Bu çalışmada bahsedilen proteinlerin salgılanma düzeylerindeki farklılıkların, beyindeki glutamaterjik sinaps sayısında değişikliklere ve glutamaterjik sinaps işlev bozukluklarına yol açarak E/İ dengesinin bozulmasına neden olabileceği öne sürülmektedir. Bu durum, DEHB'nin patofizyolojisinde glutamaterjik nörotransmisyon ve NMDA reseptörlerinin rolü üzerine yapılan araştırmalarla uyumlu görünmektedir [162].

Öğrenme ve hafıza süreçlerinde etkin rollere sahip sinaptik plastisite mekanizmaları, nöronal ağların dinamik olarak düzenlenmesinde ve E/İ dengesinin korunmasında rol oynamaktadır. Bu süreçlerde, astrosit kaynaklı proteinlerin sinapsların şekillenmesi ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir [177]. Sparc eksikliği olan fare modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, LTP süreçlerinde bozulmalar gözlenmiş, ayrıca uyarıcı sinaps işlevlerinin artışı ve sinaptik yüzeyde AMPAR aşırı birikimi rapor edilmiştir. Bu durum, sinaptik plastisitede belirgin bir bozulmaya işaret etmektedir. Benzer şekilde, Sparcl-1/Hevin eksikliği olan farelerde de görsel korteksteki sinapsların görsel deneyime yanıt olarak plastisitesinde bir değişiklik gözlenmemiştir, bu da Sparcl-1/Hevin eksikliğinde sinaptik adaptasyon mekanizmalarında aksaklık olduğunu göstermektedir [134, 148]. Mevcut çalışmada DEHB tanısı almış çocuklarda, Sparc proteininin serum düzeylerinin düşük saptanması ve bu düşüklüğün yürütücü işlev bozukluklarıyla negatif korelasyon göstermesi, bu proteinlerin DEHB'deki yürütücü işlev bozukluklarındaki potansiyel rolüne dair bazı ipuçları sunmaktadır. Yürütücü işlevler karmaşık bilişsel süreçleri içermektedir ve bu işlevler prefrontal korteks başta olmak üzere çeşitli beyin bölgeleri arasındaki sinaptik bağlantılara dayanmaktadır [100]. Sparc düzeylerindeki azalma, bu kritik beyin bölgelerindeki sinaptik plastisiteyi olumsuz yönde etkileyerek, DEHB'de gözlemlenen yürütücü işlev bozukluklarına katkıda bulunabilir. Ancak, Sparc'ın sinaptik plastisite üzerindeki etkilerinin ve bu etkilerin DEHB'nin etiyolojisiyle ilişkili spesifik mekanizmalarının daha detaylı olarak araştırılması gerekmektedir.

DEHB tanısı almış bireylerde Tsp-1 düzeylerinin genel olarak düşük olmasına karşın, ÇDDÖ ile değerlendirilen çeşitli sorun alanlarıyla pozitif korelasyon göstermesi, olası bir kompensatuar mekanizmanın varlığına işaret edebilir. Beyin, sinaptik işlevlerdeki anormallikleri telafi etmek amacıyla belirli proteinlerin üretimini artırabilir; bu bağlamda, düşük Tsp-1 düzeyleri sinaps sayısı, sinaptik plastisite ve sinaptik stabilite ile ilgili sorunlara yol açabilirken, sorunlu davranışları daha belirgin olan bireylerde Tsp-1 düzeylerinin artması, beynin sinaptik disfonksiyonu dengelemek amacıyla bu proteinin üretimini artırmaya çalıştığını gösterebilir. Bu artış, sinaptik plastisiteyi desteklemek ve sinaptik işlevleri korumak için bir adaptasyon mekanizması olarak değerlendirilebilir. Literatürdeki çalışmalarda, şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan hastaların serum Tsp-1 düzeylerinin düşük olduğunun saptanması [235], Alzheimer hastalarının beyinde Tsp-1 ekspresyon seviyesinin azaldığı ve bir fare modelinde Tsp-1'in hipokampusün subikulasına enjeksiyonu sonrasında Aβ kaynaklı azalmış sinaptik proteinlerde artış ve ilgili sinyal yollarında iyileşmeler gözlemlenmesi gibi bulgular [231], ayrıca Fragile X sendromu fare modeliyle yürütülen bir çalışmada ekzojen Tsp-1

uygulamasının sinaptik anormallikleri önlediğinin gösterilmesi [234], bu kompensatuar mekanizma fikrini desteklemektedir. Etiyolojik ve klinik olarak heterojen bir özellik gösteren DEHB' de, farklı bireylerde farklı biyolojik mekanizmaların devrede olabileceği ve Tsp-1 düzeylerindeki artışın bu bireylerdeki stres, inflamasyon veya diğer nöropatofizyolojik süreçlerin bir sonucu olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Sparcl-1/Hevin, Tsp-1 gibi sinaptik faktörler OSB alanında çalışma yapan araştırmacılar için de ilgi çekici bir konu olmuştur. THBS1 geninin hem yaygın hem de nadir varyantlarının otizm geliştirme riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [268]. Ayrıca OSB'nin genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, Sparcl-1/Hevin proteinin gen mutasyonunun OSB riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [218]. Ancak, OSB'li çocuklarda Tsp-1 protein düzeylerini inceleyen çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğu görülmektedir. Bir proteomik analiz çalışmasında OSB'li çocuklarda Tsp-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu bulunurken, Türkiye'de yapılan biyokimyasal çalışmalarda OSB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında Tsp-1 düzeyleri açısından fark olmadığını saptamıştır [268]. Mevcut çalışmayla literatürdeki bu bulgular çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi DEHB'ye ait sinaptik süreçlerde daha belirgin bozulmalara işaret ediyor olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, DEHB'li çocuklarda Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 serum düzeylerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymakta ve DEHB'nin patofizyolojisinin anlaşılmasına yönelik literatüre katkı sunmaktadır. Ancak, elde edilen bulguların daha geniş örneklem gruplarında ve farklı metodolojik yaklaşımlar ile doğrulanması gerekmektedir.

7.4. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmada araştırmacı tarafından tüm katılımcılara yarı yapılandırılmış ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T tanı görüşmesinin uygulanması, tüm katılımcıların kendilerinin ve ebeveynlerinin doldurduğu tarama ölçekleri ile DEHB grubundaki katılımcıların öğretmenleri tarafından doldurulan tarama ölçeklerinin kullanılması, DEHB tanısı ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi açısından çalışmanın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Çalışmada her iki grubu oluşturan katılımcıların yaş ve cinsiyet açısından benzerlik göstermesi ve sosyodemografik özellikler arasında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmaması, bulguların geçerliliğini artırmaktadır. DEHB grubundaki katılımcıların eşlik eden psikiyatrik ve fiziksel hastalıklarının olmaması ve çalışmaya medikal tedavi başlamadan önce dahil

edilmeleri, ilaçların moleküler parametreler üzerindeki etkilerinin engellenmesini sağlamıştır. Bu da, serum parametrelerinin düzeylerini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin etkisini en alt düzeye indirgeyerek çalışmanın güvenilirliğini artırmıştır.

7.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın tek merkezde yürütülmesi ve örneklem seçiminin polikliniğe başvuran kişiler ile sağlık personeli yakınlarından oluşması, çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle elde edilen bulgularla nedensellik ilişkisi kurulamamaktadır ve bu nedenle tedaviye yanıt ve hastalığın gidişatı arasında ilişki değerlendirilememiştir. Ayrıca, periferik venöz kandan ölçülen moleküler parametrelerin merkezi sinir sistemi düzeylerini tam olarak yansıtamama ihtimali de mevcuttur.

Bu alanda, toplum temelli, genellenebilir ve çeşitli belirteçlerin karşılaştırıldığı ileri izlem çalışmaları gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, DEHB'nin daha iyi anlaşılmasını ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

6-12 yaş aralığında katılımcıların oluşturduğu DEHB ve sağlıklı kontrol gruplarıyla yapılan bu çalışmada, beyinde astrosit kaynaklı yapısal olmayan ekstraselüler matriks proteinlerinden Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1'in serum düzeyleri ve bu düzeylerin DEHB klinik özellikleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmada DEHB ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bulunmuştur. DEHB ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların aile yapısı, ailenin sosyoekonomik düzeyi, ebeveyn yaşları, ebeveynlerin eğitim düzeyleri, ebeveynlerin çalışma durumları, ebeveynlerde tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmadaki gruplar arasında RÇKDÖ alt ölçek ve toplam puan değerlendirmesinde anlamlı fark bulunmamıştır. DEHB grubundaki katılımcılar sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara göre ÇDDÖ tüm alt ölçeklerinde ve toplam puan değerlendirmesinde, YİYDDE alt başlıklarının tümünde, SCÖ'nün tüm alt ölçeklerinde ve toplam puan değerlendirmesinde daha yüksek puanlar almıştır. Çalışmanın DEHB grubundaki katılımcılar sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara göre CADÖ-YU 'Mükemmeliyetçilik' alt ölçeği hariç tüm alt ölçeklerde daha yüksek puanlar almıştır. Serum Sparc, Sparcl-1/ Hevin, Trombospondin-1 düzeyleri çalışmanın DEHB grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın DEHB grubundaki katılımcılarda serum Trombospondin-1 düzeylerinin ise ÇDDÖ ile değerlendirilen çeşitli sorun alanlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. DEHB grubundaki katılımcılarda serum Sparc düzeylerinin yürütücü işlevlerdeki bozulmaları gösteren yüksek YİYDDE puanları ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Çalışmadaki gruplar arasında SCÖ'nün toplam ve alt ölçek puanları ile serum markerları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmanın DEHB grubundaki katılımcılarda SCÖ kesme değerinin üstünde puan alan DEHB'li çocuklarda, SCÖ kesme değerinin altında puan alan DEHB'li çocuklara göre serum Sparc düzeylerinin ve Sparc/Hevin oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma, DEHB tanısı almış çocuklarda serum Sparc, Sparcl-1/Hevin ve Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koyan ve bu proteinlerin DEHB'nin klinik özellikleri ile semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bilindiği kadarıyla literatürdeki ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır. Bu bulguların DEHB'nin patofizyolojisini anlama yönünde literatüre katkı sunduğu

düşünülmektedir. Ancak, çalışmanın kesitsel tasarımı nedensellik ilişkileri belirlenememiştir. Gelecekteki araştırmalarda, daha geniş ve çeşitlendirilmiş örneklem grupları üzerinde boylamsal çalışmalar yapılarak elde edilen bulguların doğrulanması ve nedensellik ilişkilerinin daha net ortaya konulması önerilmektedir.



9. KAYNAKÇA

1. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr 1; 4(4):339–46.
2. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, ve ark. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017 Mar 1; 9(1):47–65.
3. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6):942–8.
4. Lugoboni F, Levin FR, Pieri MC, Manfredini M, Zamboni L, Somaini L, ve ark. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs. *Psychiatry Res*. 2017 Apr 1; 250:210–6.
5. Leffa DT, Caye A, Rohde LA. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. *Curr Top Behav Neurosci* . 2022; 57:1–18.
6. Faraone S V., Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, ve ark. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2015. 2015 Aug 6; 1(1):1–23.
7. Zoghbi HY. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science*. 2003 Oct 3; 302(5646):826–30.
8. Brose N, O'Connor V, Skehel P. Synaptopathy: dysfunction of synaptic function? *Biochem Soc Trans*. 2010 Apr; 38(2):443–4.
9. Satterthwaite TD, Baker JT. How can studies of resting-state functional connectivity help us understand psychosis as a disorder of brain development? *Curr Opin Neurobiol*. 2015 Feb 1; 30:85–91.
10. Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex*. 2015 Jan 1; 62:158–81.
11. van Bokhoven H, Selten M, Nadif Kasri N. Inhibitory control of the excitatory/inhibitory balance in psychiatric disorders. 2018; 7.
12. Lopatina OL, Malinovskaya NA, Komleva YK, Gorina Y V., Shuvaev AN, Olovyanikova RY, ve ark. Excitation/inhibition imbalance and impaired neurogenesis in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Rev Neurosci*. 2019; 30(8):807–20.

13. Takahashi N, Ishizuka K, Inada T. Peripheral biomarkers of attention-deficit hyperactivity disorder: Current status and future perspective. *J Psychiatr Res.* 2021 May 1; 137:465–70.
14. Judaš M, Sedmak G, Kostović I. The significance of the subplate for evolution and developmental plasticity of the human brain. *Front Hum Neurosci.* 2013 Jul 14; 7.
15. Núñez-Jaramillo L, Herrera-Solís A, Herrera-Morales WV. ADHD: Reviewing the Causes and Evaluating Solutions. *J Pers Med.* 2021 Mar 1;11(3):1–25.
16. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Jul 1;182:22–34.
17. Khakh BS. Astrocyte-Neuron Interactions in the Striatum: Insights on Identity, Form, and Function. *Trends Neurosci.* 2019 Sep 1 [cited 2024 Jun 15];42(9):617–30.
18. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron.* 2017 Nov; 96(3):697–708.
19. Monet MC, Quan N. Complex Neuroimmune Involvement in Neurodevelopment: A Mini-Review. *J Inflamm Res.* 2023; 16:2979–91.
20. Jones E V., Bouvier DS. Astrocyte-Secreted Matricellular Proteins in CNS Remodelling during Development and Disease. *Neural Plast.* 2014; 2014.
21. Yamagata K. Astrocyte-induced synapse formation and ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2021 May 1; 99(5):1401–13.
22. Kim YS, Choi J, Yoon BE. Neuron-Glia Interactions in Neurodevelopmental Disorders. *Cells.* 2020 Sep 27; 9(10).
23. Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 May; 49(5):503–13.
24. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
25. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2010 Dec; 2(4):241–55.
26. Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (*Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis*). *J Atten Disord.* 2012 Nov;16(8):623–30.
27. Strohl MP. Bradley's Benzedrine Studies on Children with Behavioral Disorders. *Yale J Biol Med.* 2011 Mar; 84(1):27.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (2nd ed). APA Press. 1968.

29. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-III). APA Press. 1980.
30. Canadian ADHD Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines. Canadian ADHD Resource Alliance; 2020.
31. Ghuman JK, Ghuman HS. Pharmacologic intervention for attention-deficit hyperactivity disorder in preschoolers: is it justified? *Paediatr Drugs*. 2013 Feb;15(1):1–8.
32. Merkt J, Petermann F. [Clinical diagnostics of ADHD in preschool-aged children]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. 2015; 43(2):133–44.
33. Canals J, Morales-Hidalgo P, Jané MC, Domènech E. ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. 2016 Mar 23; 22(2):143–53.
34. Posner K, Melvin GA, Murray DW, Gugga SS, Fisher P, Skrobala A, ve ark. Clinical Presentation of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Preschool Children: The Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Treatment Study (PATS). 2007 Nov 3; 17(5):547–62.
35. Curchack-Lichtin JT, Chacko A, Halperin JM. Changes in ADHD symptom endorsement: Preschool to school age. *J Abnorm Child Psychol*. 2014 Dec 18; 42(6):993–1004.
36. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp; 2015.
37. Lee Y chen, Yang HJ, Chen VC hung, Lee WT, Teng MJ, Lin CH, ve ark. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQLTM. *Res Dev Disabil*. 2016 Apr 1;51–52:160–72.
38. Turcotte Benedict F, Vivier PM, Gjelsvik A. Mental Health and Bullying in the United States Among Children Aged 6 to 17 Years. 2014 Jun 11; 30(5):782–95.
39. Ros R, Graziano PA. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2018 Mar 4; 47(2):213–35.
40. Yeh JY, Hou TY, Tseng WT, Chen VCH, Yang YH, Kuo TY, ve ark. Association Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risk of Burn Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 May 13;16:1249–55.
41. Ruiz-Goikoetxea M, Cortese S, Aznarez-Sanado M, Magallon S, Luis EO, Zallo NA, ve ark. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 1; 7(9): e018027.

42. Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jun; 49(6):595–605.
43. Faraone S V., Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, ve ark. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Sep 1;128:789–818.
44. Faraone S V., Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, ve ark. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1. 2015 Aug 6;1(1):1–23.
45. Hua MH, Huang KL, Hsu JW, Bai YM, Su TP, Tsai SJ, ve ark. Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. 2020 Jan 23; 25(9):1199–206.
46. Brunkhorst-Kanaan N, Libutzki B, Reif A, Larsson H, McNeill R V., Kittel-Schneider S. ADHD and accidents over the life span – A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jun 1;125:582–91.
47. Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 May; 49(5):503–13.
48. Tseng WL, Kawabata Y, Gau SSF. Social adjustment among taiwanese children with symptoms of ADHD, ODD, and ADHD comorbid with ODD. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2011 Apr 1; 42(2):134–51.
49. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020 Oct 1; 51(5):315.
50. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, ve ark. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019 Jan 1; 51(1):63–75.
51. Galéra C, Cortese S, Orri M, Collet O, van der Waerden J, Melchior M, ve ark. Medical conditions and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms from early childhood to adolescence. *Mol Psychiatry*. 2022 Feb; 27(2):976–84.
52. Arrondo G, Solmi M, Dragioti E, Eudave L, Ruiz-Goikoetxea M, Ciaurriz-Larraz AM, ve ark. Associations between mental and physical conditions in children and adolescents: An umbrella review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Jun 1; 137.
53. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone S V. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Jan 1; 173(1):34–43.

54. Cortese S, Sun S, Zhang J, Sharma E, Chang Z, Kuja-Halkola R, ve ark. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep 1; 5(9):717–26.
55. Li L, Chang Z, Sun J, Garcia-Argibay M, Du Rietz E, Dobrosavljevic M, ve ark. Attention-deficit/hyperactivity disorder as a risk factor for cardiovascular diseases: a nationwide population-based cohort study. *World Psychiatry*. 2022 Oct 1; 21(3):452.
56. Garcia-Argibay M, Li L, Du Rietz E, Zhang L, Yao H, Jendle J, ve ark. The association between type 2 diabetes and attention- deficit/hyperactivity disorder: A systematic review, meta-analysis, and population-based sibling study. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Apr 1;147.
57. Shyu CS, Lin HK, Lin CH, Fu LS. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: a nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 Jun;45(3):237–42.
58. Tsai MC, Lin HK, Lin CH, Fu LS. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in pediatric allergic rhinitis: a nationwide population-based study. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Nov; 32(6).
59. Merikangas KR, Calkins ME, Burstein M, He JP, Chiavacci R, Lateef T, ve ark. Comorbidity of physical and mental disorders in the neurodevelopmental genomics cohort study. *Pediatrics*. 2015 Apr; 135(4):e927–38.
60. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012 Jul 1; 9(3):490–9.
61. Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2018 Mar 4; 47(2):199–212.
62. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. 2021; 11:4009.
63. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Jan; 54(1):3–16.
64. da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, Ramos JKN, Rovaris DL, Bau CHD. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover mental health*. 2023 Dec 1; 3(1).
65. Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y, ve ark. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jan 1; 141(1).

66. Wetherill L, Foroud T, Goodlett C. Meta-Analyses of Externalizing Disorders: Genetics or Prenatal Alcohol Exposure? *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 Jan 1; 42(1):162–72.
67. Ai Y, Zhao J, Shi J, Zhu TT. Antibiotic exposure and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Nov 1; 238(11):3055–62.
68. Leshem R, Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Gbaly S, Soliman J, Renoux C, ve ark. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2021 Mar 3; 19(6):896–906.
69. Nilsen FM, Tulve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res*. 2020 Jan 1; 180.
70. Shareghfarid E, Sangsefidi ZS, Salehi-Abargouei A, Hosseinzadeh M. Empirically derived dietary patterns and food groups intake in relation with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Apr 1; 36:28–35.
71. Prades N, Varela E, Flamarique I, Deulofeu R, Baeza I. Water-soluble vitamin insufficiency, deficiency and supplementation in children and adolescents with a psychiatric disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2023; 26(2):85–107.
72. Kotsi E, Kotsi E, Perrea DN. Vitamin D levels in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2019 Sep 1; 11(3):221–32.
73. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* . 2013 Jan; 54(1):3–16.
74. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, ve ark. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov 1; 7(11):955–70.
75. Biederman J, Monuteaux MC, Kendrick E, Klein KL, Faraone S V. The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. *Arch Dis Child*. 2005 Oct; 90(10):1010–5.
76. Faraone S V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr 1; 24(4):562–75.
77. Sudre G, Choudhuri S, Szekely E, Bonner T, Goduni E, Sharp W, ve ark. Estimating the Heritability of Structural and Functional Brain Connectivity in Families Affected

- by Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1; 74(1):76–84.
78. Anokhin AP, Golosheykin S, Grant JD, Heath AC. Heritability of brain activity related to response inhibition: A longitudinal genetic study in adolescent twins. *Int J Psychophysiol*. 2017 May 1; 115:112–24.
 79. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, ve ark. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019 Jan 1; 51(1):63–75.
 80. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009; 126(1):51–90.
 81. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, ve ark. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr 1; 4(4):310–9.
 82. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, ve ark. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(7):531–42.
 83. Cupertino RB, Soheili-Nezhad S, Grevet EH, Bandeira CE, Picon FA, Tavares ME de A, ve ark. Reduced fronto-striatal volume in attention-deficit/hyperactivity disorder in two cohorts across the lifespan. *Neuroimage Clin*. 2020 Jan 1; 28.
 84. Bu X, Cao M, Huang X, He Y. The structural connectome in ADHD. *Psychoradiology*. 2021 Dec 1; 1(4):257–71.
 85. Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Mar 1; 59(3):193–202.
 86. Liu N, Liu Q, Yang Z, Xu J, Fu G, Zhou Y, ve ark. Different functional alteration in attention-deficit/hyperactivity disorder across developmental age groups: A meta-analysis and an independent validation of resting-state functional connectivity studies. *CNS Neurosci Ther*. 2023 Jan ; 29(1):60–9.
 87. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(2):185–98.
 88. Rommelse NNJ, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 May; 35(6):1363–96.

89. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci.* 2000 Oct 1; 23(10):475–83.
90. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24:167–202.
91. Chandler DJ, Waterhouse BD, Gao WJ. New perspectives on catecholaminergic regulation of executive circuits: evidence for independent modulation of prefrontal functions by midbrain dopaminergic and noradrenergic neurons. *Front Neural Circuits.* 2014 May 21; 8.
92. Rubia K. Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Front Hum Neurosci.* 2018 Mar 29; 12.
93. Mehta TR, Monegro A, Nene Y, Fayyaz M, Bollu PC. Neurobiology of ADHD: A Review. *Curr Dev Disord Rep.* 2019 Dec 1; 6(4):235–40.
94. Li Z, Chang S hua, Zhang L yan, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res.* 2014 Sep 30; 219(1):10–24.
95. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 May 1; 60(5):524–30.
96. Joshi G, DiSalvo M, Faraone S V., Wozniak J, Fried R, Galdo M, ve ark. Predictive utility of autistic traits in youth with ADHD: a controlled 10-year longitudinal follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020 Jun 1; 29(6):791–801.
97. Uchida M, Faraone S V., Joshi G, Spencer A, Kenworthy T, Woodworth KY, ve ark. How Prevalent Are Autistic Traits Among Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? A Qualitative Review of the Literature. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol.* 2013 Nov 30; 1(1):33.
98. Kotte A, Joshi G, Fried R, Uchida M, Spencer A, Yvonne Woodworth K, ve ark. Autistic Traits in Children With and Without ADHD. *Pediatrics.* 2013 Sep; 132(3):e612.
99. Grzadzinski R, Di Martino A, Brady E, Mairena MA, O’Neale M, Petkova E, ve ark. Examining autistic traits in children with ADHD: does the autism spectrum extend to ADHD? *J Autism Dev Disord.* 2011 Sep; 41(9):1178–91.
100. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 2000; 41(1):49–100.
101. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64:135.
102. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev.* 2006 Mar; 16(1):17–42.

103. Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, Palumbi R, de Giambattista C, Margari L. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 May 12; 12:1191–202.
104. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* . 1996 Jan;37(1):51–87.
105. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997; 121(1):65–94.
106. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014 Nov 10; 16:235.
107. Posner J, Polanczyk G V., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020 Feb 2; 395(10222):450.
108. Vázquez-González D, Carreón-Trujillo S, Alvarez-Arellano L, Abarca-Merlin DM, Domínguez-López P, Salazar-García M, ve ark. A Potential Role for Neuroinflammation in ADHD. *Adv Exp Med Biol*. 2023; 1411:327–56.
109. Wong RSY. Psychopathology of attention deficit/hyperactivity disorder: from an inflammatory perspective. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022 Dec 1; 58(1):1–9.
110. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a Risk Factor for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019 Jul 1; 182:22.
111. Famitafreshi H, Karimian M. Prostaglandins as the Agents That Modulate the Course of Brain Disorders. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2020 Jan; 10:1–13.
112. Ní Chasaide C, Lynch MA. The role of the immune system in driving neuroinflammation. *Brain Neurosci Adv*. 2020 Jan; 4:239.
113. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015 Dec 3; 74(2):181–9.
114. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005 Jun; 57(2):173–85.
115. Michael BD, Griffiths MJ, Granerod J, Brown D, Keir G, Wnęk G, ve ark. The Interleukin-1 Balance During Encephalitis Is Associated With Clinical Severity, Blood-Brain Barrier Permeability, Neuroimaging Changes, and Disease Outcome. *J Infect Dis*. 2016 May 15; 213(10):1651–60.
116. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016 Oct 1; 139 Suppl 2(Suppl 2):136–53.
117. Afridi R, Kim JH, Rahman MH, Suk K. Metabolic Regulation of Glial Phenotypes: Implications in Neuron-Glia Interactions and Neurological Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2020 Feb 11; 14.

118. Alvarez-Arellano L, González-García N, Salazar-García M, Corona JC. Antioxidants as a Potential Target against Inflammation and Oxidative Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Feb 1; 9(2).
119. Corona JC. Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Nov 1; 9(11):1–17.
120. Wong RSY. Psychopathology of attention deficit/hyperactivity disorder: from an inflammatory perspective. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* . 2022 Dec 1; 58(1):1–9.
121. Fan LW, Pang Y. Dysregulation of neurogenesis by neuroinflammation: key differences in neurodevelopmental and neurological disorders. *Neural Regen Res*. 2017 Mar 1; 12(3):366–71.
122. Cherkasova M V., Hechtman L. Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can J Psychiatry*. 2009; 54(10):651–64.
123. Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder And Inflammation: What Does Current Knowledge Tell Us? A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017 Nov 9; 8.
124. Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neuro*. 2019 Feb 1; 34(2):61–7.
125. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*. 2010 Jun 9; 6.
126. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev*. 2014; 34(6):496–505.
127. Cortese S, Angriman M, Comencini E, Vincenzi B, Maffei C. Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2019 Aug 1; 278:7–11.
128. Cortese S, Tessari L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity: Update 2016. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jan 1; 19(1).
129. Küçükköse M. Nörobilişsel Anatomi ve Gelişim. In: Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 7–17.
130. Jiang X, Nardelli J. Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiol Dis*. 2016 Aug 1; 92(Pt A):3.
131. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. *Clinical Anatomy*. 2015 Mar 1; 28(2):168–83.

132. Freeman MR. Specification and morphogenesis of astrocytes. *Science*. 2010 Nov 5; 330(6005):774–8.
133. Miller FD, Gauthier AS. Timing is everything: making neurons versus glia in the developing cortex. *Neuron*. 2007 May 3; 54(3):357–69.
134. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron*. 2017 Nov 1; 96(3):697–708.
135. Pfrieger FW, Barres BA. Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science*. 1997 Sep 12; 277(5332):1684–7.
136. Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA. Control of synapse number by glia. *Science*. 2001 Jan 26; 291(5504):657–61.
137. Colón-Ramos DA, Margeta MA, Shen K. Glia promote local synaptogenesis through UNC-6 (netrin) signaling in *C. elegans*. *Science*. 2007 Oct 5; 318(5847):103–6.
138. Johnson MA, Weick JP, Pearce RA, Zhang SC. Functional neural development from human embryonic stem cells: accelerated synaptic activity via astrocyte coculture. *J Neurosci*. 2007 Mar 21; 27(12):3069–77.
139. Muthukumar AK, Stork T, Freeman MR. Activity-dependent regulation of astrocyte GAT levels during synaptogenesis. *Nat Neurosci*. 2014 Oct 1; 17(10):1340–50.
140. Nägler K, Mauch DH, Pfrieger FW. Glia-derived signals induce synapse formation in neurones of the rat central nervous system. *J Physiol*. 2001 Jun 15; 533(Pt 3):665–79.
141. Goritz C, Mauch DH, Pfrieger FW. Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron. *Mol Cell Neurosci*. 2005 Jun; 29(2):190–201.
142. van Deijk ALF, Camargo N, Timmerman J, Heistek T, Brouwers JF, Mogavero F, ve ark.. Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo. *Glia*. 2017 Apr 1; 65(4):670–82.
143. Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CCA, Mullen CE, Hell JW, Agah A, ve ark. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell*. 2005 Feb 11; 120(3):421–33.
144. Kucukdereli H, Allen NJ, Lee AT, Feng A, Ozlu MI, Conatser LM, ve ark. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Aug 9; 108(32).
145. Singh SK, Stogsdill JA, Pulimood NS, Dingsdale H, Kim YH, Pilaz LJ, ve ark. Astrocytes Assemble Thalamocortical Synapses by Bridging NRX1 α and NL1 via Hevin. *Cell*. 2016 Jan 14; 164(1–2):183–96.
146. Singh SK, Stogsdill JA, Pulimood NS, Dingsdale H, Kim YH, Pilaz LJ, ve ark. Astrocytes Assemble Thalamocortical Synapses by Bridging Nr1 α and NL1 via Hevin. *Cell*. 2016 Jan 1; 164(0):183.

147. Farhy-Tselnick I, Allen NJ. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Dev.* 2018 May 1; 13(1).
148. Jones E V., Bernardinelli Y, Tse YC, Chierzi S, Wong TP, Murai KK. Astrocytes control glutamate receptor levels at developing synapses through SPARC-beta-integrin interactions. *J Neurosci.* 2011 Mar 16; 31(11):4154–65.
149. Albrecht D, López-Murcia FJ, Pérez-González AP, Lichtner G, Solsona C, Llobet A. SPARC prevents maturation of cholinergic presynaptic terminals. *Mol Cell Neurosci.* 2012 Mar; 49(3):364–74.
150. López-Murcia FJ, Terni B, Llobet A. SPARC triggers a cell-autonomous program of synapse elimination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Oct 27; 112(43):13366–71.
151. Bruel-Jungerman E, Lucassen PJ, Francis F. Cholinergic influences on cortical development and adult neurogenesis. *Behavioural Brain Research.* 2011 Aug 10; 221(2):379–88.
152. Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, Wang GX, Chakraborty C, Smith SJ, et al. Astrocyte glypican 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. *Nature.* 2012 Jun 21; 486(7403):410–4.
153. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature.* 2006 Apr 20; 440(7087):1054–9.
154. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci.* 2005 Mar 23; 25(12):3219–28.
155. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Byeong KH, Von Zastrow M, et al. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science.* 2002 Mar 22; 295(5563):2282–5.
156. Chung WS, Clarke LE, Wang GX, Stafford BK, Sher A, Chakraborty C, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature.* 2013; 504(7480):394–400.
157. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012 May 24; 74(4):691–705.
158. Jones E V., Bernardinelli Y, Tse YC, Chierzi S, Wong TP, Murai KK. Astrocytes control glutamate receptor levels at developing synapses through SPARC-beta-integrin interactions. *J Neurosci.* 2011 Mar 16; 31(11):4154–65.
159. Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, et al. Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. *Cell.* 2013 Nov 21; 155(5):1008.

160. Blanco-Suárez E, Caldwell ALM, Allen NJ. Role of astrocyte-synapse interactions in CNS disorders. *J Physiol*. 2017 Mar 15; 595(6):1903–16.
161. Sousa B, Martins J, Castelo-Branco M, Gonçalves J. Transcranial Direct Current Stimulation as an Approach to Mitigate Neurodevelopmental Disorders Affecting Excitation/Inhibition Balance: Focus on Autism Spectrum Disorder, Schizophrenia, and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Med*. 2022 May 1; 11(10).
162. Moretto E, Murru L, Martano G, Sassone J, Passafaro M. Glutamatergic synapses in neurodevelopmental disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jun 8; 84:328–42.
163. Kasri NN, Nithianantharajah J. Connecting the dots in mental illness: The synapse as the intersection of brain function and disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jun 8; 84:305.
164. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther*. 2011; 132(3):314–32.
165. Mukherjee S, Manahan-Vaughan D. Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology*. 2013 Mar; 66:65–81.
166. Vaidya CJ, Stollstorff M. Cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: current status and working hypotheses. *Dev Disabil Res Rev*. 2008; 14(4):261–7.
167. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*. 2012 Feb; 48(2):194–215.
168. Arnsten AFT, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Apr; 51(4):356–67.
169. Kuś J, Saramowicz K, Czerniawska M, Wiese W, Siwecka N, Rozpędek-Kamińska W, et al. Molecular Mechanisms Underlying NMDARs Dysfunction and Their Role in ADHD Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 1; 24(16):24.
170. Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, Wei J, Liu A, Liu S, et al. Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15; 76(12):953–62.
171. Urban KR, Li YC, Gao WJ. Treatment with a clinically-relevant dose of methylphenidate alters NMDA receptor composition and synaptic plasticity in the juvenile rat prefrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem*. 2013 Mar; 101:65–74.

172. Warton FL, Howells FM, Russell VA. Increased glutamate-stimulated release of dopamine in substantia nigra of a rat model for attention-deficit/hyperactivity disorder-lack of effect of methylphenidate. *Metab Brain Dis.* 2009 Dec; 24(4):599–613.
173. Faraone S V., Bellgrove MA, Brikell I, Cortese S, Hartman CA, Hollis C, ve ark. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2024 10:1. 2024 Feb 22; 10(1):1–21.
174. Bonvicini C, Faraone S V., Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry.* 2016 Jul 1; 21(7):872–84.
175. Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, Schneider F, Davidson TJ, Ogshea DJ, ve ark. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature.* 2011 Sep 8; 477(7363):171–8.
176. Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron .* 2011 Oct 20; 72(2):231–43.
177. Sohal VS, Rubenstein JLR. Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2019 Sep 1; 24(9):1248–57.
178. Mangia S, Giove F, Bianciardi M, Di Salle F, Garreffa G, Maraviglia B. Issues concerning the construction of a metabolic model for neuronal activation. *J Neurosci Res.* 2003 Feb 15; 71(4):463–7.
179. Walz W. Role of astrocytes in the clearance of excess extracellular potassium. *Neurochem Int.* 2000 Apr; 36(4–5):291–300.
180. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Apr 1; 19(4):235–49.
181. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron.* 2017 Nov 1; 96(3):697–708.
182. Uhlhaas PJ, Singer W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron.* 2012 Sep 20; 75(6):963–80.
183. Engblom D, Bilbao A, Sanchis-Segura C, Dahan L, Perreau-Lenz S, Balland B, ve ark. Glutamate receptors on dopamine neurons control the persistence of cocaine seeking. *Neuron.* 2008 Aug 14; 59(3):497–508.
184. Luo J, Norris RH, Gordon SL, Nithianantharajah J. Neurodevelopmental synaptopathies: Insights from behaviour in rodent models of synapse gene mutations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Jun 8; 84:424–39.
185. Salesse C, Charest J, Doucet-Beaupré H, Castonguay AM, Labrecque S, De Koninck P, ve ark. Opposite Control of Excitatory and Inhibitory Synapse Formation by Slitrk2

- and Slitrk5 on Dopamine Neurons Modulates Hyperactivity Behavior. *Cell Rep.* 2020 Feb 18; 30(7):2374-2386.e5.
186. Zweifel LS, Parker JG, Lobb CJ, Rainwater A, Wall V, Fadok JP, ve ark. Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 May 5; 106(18):7281–8.
 187. Goel A, Portera-Cailliau C. Autism in the Balance: Elevated E-I Ratio as a Homeostatic Stabilization of Synaptic Drive. *Neuron.* 2019 Feb 20; 101(4):543–5.
 188. Puts NA, Ryan M, Oeltzschner G, Horska A, Edden RAE, Mahone EM. Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2020 Jul 30; 301.
 189. Mamiya PC, Arnett AB, Stein MA. Precision Medicine Care in ADHD: The Case for Neural Excitation and Inhibition. *Brain Sci.* 2021 Jan 1; 11(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450814/>
 190. Fu X, Yao T, Chen X, Li H, Wu J. MEF2C gene variations are associated with ADHD in the Chinese Han population: a case-control study. *J Neural Transm (Vienna).* 2022 Apr 1; 129(4):431–9.
 191. Kasperek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood: Findings of Imaging Methods. *J Atten Disord.* 2015 Nov 1; 19(11):931–43.
 192. Kirkland AE, Holton KF. Measuring Treatment Response in Pharmacological and Lifestyle Interventions Using Electroencephalography in ADHD: A Review. *Clin EEG Neurosci.* 2019 Jul 1; 50(4):256–66.
 193. Battel L, Kieling RR, Kieling C, Anés M, Aurich NK, Da Costa JC, ve ark. Intrinsic Brain Connectivity Following Long-Term Treatment with Methylphenidate in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016 Aug 1; 26(6):555–61.
 194. Hart CG, Karimi-Abdolrezaee S. Recent insights on astrocyte mechanisms in CNS homeostasis, pathology, and repair. *J Neurosci Res.* 2021 Oct 1; 99(10):2427–62.
 195. Valles SL, Singh SK, Campos-Campos J, Colmena C, Campo-Palacio I, Alvarez-Gamez K, ve ark. Functions of Astrocytes under Normal Conditions and after a Brain Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 May 1; 24(9).
 196. Jones E V., Bouvier DS. Astrocyte-Secreted Matricellular Proteins in CNS Remodelling during Development and Disease. *Neural Plast.* 2014; 2014.
 197. Jayakumar AR, Apeksha A, Norenberg MD. Role of Matricellular Proteins in Disorders of the Central Nervous System. *Neurochem Res.* 2017 Mar 1; 42(3):858–75.

198. Chen S, Zou Q, Chen Y, Kuang X, Wu W, Guo M, ve ark. Regulation of SPARC family proteins in disorders of the central nervous system. *Brain Res Bull.* 2020 Oct 1; 163:178–89.
199. Bradshaw AD. Diverse biological functions of the SPARC family of proteins. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012 Mar; 44(3):480–8.
200. Jones E V., Bouvier DS. Astrocyte-secreted matricellular proteins in CNS remodelling during development and disease. *Neural Plast.* 2014; 2014.
201. Hambrock HO, Nitsche DP, Hansen U, Bruckner P, Paulsson M, Maurer P, ve ark. SC1/hevin. An extracellular calcium-modulated protein that binds collagen I. *J Biol Chem.* 2003 Mar 28; 278(13):11351–8.
202. Piloizzi A, Carro C, Whalen M, Huang X. Blood–Brain Barrier Degradation and the Implication of SPARC Protein as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer’s Disease. *Alzheimer’s Disease: Drug Discovery.* 2020 Dec 18; 135–49.
203. Jiang S, Sun HF, Li S, Zhang N, Chen JS, Liu JX. SPARC: a potential target for functional nanomaterials and drugs. *Front Mol Biosci.* 2023; 10.
204. Atorrasagasti C, Onorato AM, Mazzolini G. The role of SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. *J Physiol Biochem.* 2023 Nov 1; 79(4):815–31.
205. Gan KJ, Südhof TC. SPARCL1 Promotes Excitatory But Not Inhibitory Synapse Formation and Function Independent of Neurexins and Neuroligins. *The Journal of Neuroscience.* 2020 Oct 10; 40(42):8088.
206. Gongidi V, Ring C, Moody M, Brekken R, Sage EH, Rakic P, ve ark. SPARC-like 1 Regulates the Terminal Phase of Radial Glia-Guided Migration in the Cerebral Cortex. *Neuron.* 2004 Jan 8; 41(1):57–69.
207. Risher WC, Patel S, Kim IH wan, Uezu A, Bhagat S, Wilton DK, ve ark. Astrocytes refine cortical connectivity at dendritic spines. *Elife.* 2014; 3.
208. Kumar A, Gupta S, Sharma P, Prasad R, Pal A. In silico method for identification of novel copper and iron metabolism proteins in various neurodegenerative disorders. *Neurotoxicology.* 2019 Jul 1; 73:50–7.
209. Lively S, Brown IR. Analysis of the extracellular matrix protein SC1 during reactive gliosis in the rat lithium-pilocarpine seizure model. *Brain Res.* 2007 Aug 13; 1163(1):1–9.
210. Lively S, Brown IR. The extracellular matrix protein SC1/hevin localizes to excitatory synapses following status epilepticus in the rat lithium-pilocarpine seizure model. *J Neurosci Res.* 2008; 86(13):2895–905.
211. Lively S, Brown IR. Extracellular matrix protein SC1/hevin in the hippocampus following pilocarpine-induced status epilepticus. *J Neurochem.* 107(5):1335–46.

212. Blakely PK, Hussain S, Carlin LE, Irani DN. Astrocyte matricellular proteins that control excitatory synaptogenesis are regulated by inflammatory cytokines and correlate with paralysis severity during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Neurosci.* 2015; 9.
213. Strunz M, Jarrell JT, Cohen DS, Rosin ER, Vanderburg CR, Huang X. Modulation of SPARC/Hevin Proteins in Alzheimer's Disease Brain Injury. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019; 68(2):695.
214. Nuñez-delMoral A, Bianchi PC, Brocos-Mosquera I, Anesio A, Palombo P, Camarini R, ve ark. The Matricellular Protein Hevin Is Involved in Alcohol Use Disorder. *Biomolecules.* 2023 Feb 1; 13(2).
215. Nuñez-delMoral A, Brocos-Mosquera I, Vialou V, Callado LF, Erdozain AM. Characterization of Hevin (SPARCL1) Immunoreactivity in Postmortem Human Brain Homogenates. *Neuroscience.* 2021 Jul 15; 467:91–109.
216. Sailaja GS, Bhoopathi P, Gorantla B, Chetty C, Gogineni VR, Velpula KK, ve ark. The secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) induces endoplasmic reticulum stress leading to autophagy-mediated apoptosis in neuroblastoma. *Int J Oncol.* 2013 Jan; 42(1):188–96.
217. Gorantla B, Bhoopathi P, Chetty C, Gogineni VR, Sailaja GS, Gondi CS, ve ark. Notch signaling regulates tumor-induced angiogenesis in SPARC-overexpressed neuroblastoma. *Angiogenesis.* 2013 Jan; 16(1):85–100.
218. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, ve ark. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014 Nov 13; 515(7526):209–15.
219. Taketomi T, Yasuda T, Morita R, Kim J, Shigeta Y, Eroglu C, ve ark. Autism-associated mutation in Hevin/Spargl1 induces endoplasmic reticulum stress through structural instability. *Sci Rep.* 2022 Dec 1; 12(1):11891.
220. Mosher DF, Adams JC. Adhesion-modulating/matricellular ECM protein families: a structural, functional and evolutionary appraisal. *Matrix Biol.* 2012 Apr; 31(3):155–61.
221. Bornstein P. Matricellular proteins: an overview. *J Cell Commun Signal.* 2009; 3(3–4):163–5.
222. Risher WC, Eroglu C. Thrombospondins as key regulators of synaptogenesis in the central nervous system. *Matrix Biol.* 2012 Apr; 31(3):170–7.
223. Lawler J. Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J Cell Mol Med.* 2002; 6(1):1–12.
224. Hennekinne L, Colasse S, Triller A, Renner M. Differential control of thrombospondin over synaptic glycine and AMPA receptors in spinal cord neurons. *J Neurosci.* 2013; 33(28):11432–9.

225. Baldwin KT, Eroglu C. Molecular mechanisms of astrocyte-induced synaptogenesis. *Curr Opin Neurobiol.* 2017 Aug 1; 45:113–20.
226. Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CCA, Mallowney CE, Hell JW, Agah A, ve ark. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell.* 2005 Feb 11; 120(3):421–33.
227. Carlson CB, Lawler J, Mosher DF. Structures of thrombospondins. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Mar; 65(5):672–86.
228. Cheng Y, Zhai Y, Yuan Y, Wang Q, Li S, Sun H. The Contributions of Thrombospondin-1 to Epilepsy Formation. *Neurosci Bull.* 2024 May 1; 40(5):658–72.
229. Bissinger R, Petkova-Kirova P, Mykhailova O, Oldenborg PA, Novikova E, Donkor DA, ve ark. Thrombospondin-1/CD47 signaling modulates transmembrane cation conductance, survival, and deformability of human red blood cells. *Cell Commun Signal.* 2020 Sep 18; 18(1).
230. Jayakumar AR, Apeksha A, Norenberg MD. Role of Matricellular Proteins in Disorders of the Central Nervous System. *Neurochem Res.* 2017 Mar 1; 42(3):858–75.
231. Son SM, Nam DW, Cha MY, Kim KH, Byun J, Ryu H, ve ark. Thrombospondin-1 prevents amyloid beta-mediated synaptic pathology in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging.* 2015 Dec ; 36(12):3214–27.
232. Garcia O, Torres M, Helguera P, Coskun P, Busciglio J. A role for thrombospondin-1 deficits in astrocyte-mediated spine and synaptic pathology in Down’s syndrome. *PLoS One.* 2010; 5(12).
233. Lu L, Guo H, Peng Y, Xun G, Liu Y, Xiong Z, ve ark. Common and rare variants of the THBS1 gene associated with the risk for autism. *Psychiatr Genet.* 2014 Dec 12; 24(6):235–40.
234. Cheng C, Lau SKM, Doering LC. Astrocyte-secreted thrombospondin-1 modulates synapse and spine defects in the fragile X mouse model. *Mol Brain.* 2016 Aug 2; 9(1).
235. Kan H, Akkus M, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N. Effect of Electroconvulsive Therapy on Serum Thrombospondin-1 Levels in Serious Mental Disorders. *Archives of Basic and Clinical Research.* 2023 Feb 2; 5(1):156–62.
236. Gutierrez LS, Gutierrez J. Thrombospondin 1 in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 29; 12.
237. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, ve ark. 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):980–8.

238. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, ve ark. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turk Psikiyatri Dergisi. 2019; 30(1).
239. Keith Conners C, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J Abnorm Child Psychol. 1998; 26(4):257–68.
240. Alkan D, Kaner S, Çakici E. Investigation of psychometric properties of conners' parent rating scale long form-revised for primary school students in TRNC. Anadolu Psikiyatri Derg. 2020; 21:62–9.
241. Keith Conners C, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J Abnorm Child Psychol. 1998 [cited 2024 Jul 8]; 26(4):279–91.
242. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E, Ak A, Özaydın L. Conner's Teachers Rating Scale/ Revised Long: Assessing the Psychometric Characteristics of Turkish Children. TURKISH JOURNAL CLINICAL PSYCHIATRY. 14(3):150–63.
243. Achenbach TM. Child behavior checklist. Burlington (Vt). 1991;
244. Erol N. The adaptation and standardisation of the child behaviour checklist among 6-18 year-old Turkish children. Eunethydis European Approaches to Hyperkinetic Disorder. 1995;
245. Achenbach TM. Integrative guide for the 1991 CBCL/4-18, YSR, and TRF profiles. 1991;
246. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. Child Neuropsychology. 2000 Sep 9; 6(3):235–8.
247. Bakar EE, Taner YI, Soysal AS, Karakas S, Turgay A. 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 Dec 8; 21(4):302–16.
248. Constantino JN, Przybeck T, Friesen D, Todd RD. Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. J Dev Behav Pediatr. 2000; 21(1):2–11.
249. Constantino JN, Davis SA, Todd RD, Schindler MK, Gross MM, Brophy SL, ve ark. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. J Autism Dev Disord. 2003 Aug ; 33(4):427–33.
250. AYAZ AB, AYAZ M, YAZGAN Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda sosyal cevaplılıkta görülen değişiklikler. Türk Psikiyatri Dergisi. 2013; 24(2):101–10.

251. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale. *Behaviour research and therapy*. 2000 Aug 1; 38(8):835–55.
252. Gormez V, Kılınçaslan A, Orengul AC, Ebesutani C, Kaya I, Ceri V, ve ark. 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 Jan 2; 27(1):84–92.
253. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016 Jun 1; 47(3):440–58.
254. Faraone S V., Bellgrove MA, Brikell I, Cortese S, Hartman CA, Hollis C, ve ark. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2024 10:1. 2024 Feb 22; 10(1):1–21.
255. Faraone S V., Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, ve ark. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Sep 1; 128:789–818.
256. Robinson LR, Bitsko RH, O’Masta B, Holbrook JR, Ko J, Barry CM, ve ark. A Systematic Review and Meta-analysis of Parental Depression, Antidepressant Usage, Antisocial Personality Disorder, and Stress and Anxiety as Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children. *Prev Sci*. 2024 May 1; 25(Suppl 2):272–90.
257. Faraone S V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr 1; 24(4):562–75.
258. Eiraldi RB, Power TJ, Karustis JL, Goldstein SG. Assessing ADHD and comorbid disorders in children: the Child Behavior Checklist and the Devereux Scales of Mental Disorders. *J Clin Child Psychol*. 2000; 29(1):3–16.
259. Roessner V, Becker A, Rothenberger A, Rohde LA, Banaschewski T. A cross-cultural comparison between samples of Brazilian and German children with ADHD/HD using the Child Behavior Checklist. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Sep; 257(6):352–9.
260. Marques S, Correia-de-Sá T, Guardiano M, Sampaio-Maia B, Ferreira-Gomes J. Emotion dysregulation and depressive symptoms mediate the association between inhibitory control difficulties and aggressive behaviour in children with ADHD. *Front Psychiatry*. 2024; 15.
261. Keith Connors C, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. The revised Connors’ Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998; 26(4):257–68.

262. SAVCI U, TUFAN AE, ÖZTÜRK Y, CANSIZ MA. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Yürütücü İşlev Sorunları ve Tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2019 Jun 30; 11(2):223–38.
263. Zhang K, Yuan J, Pei X, Fu Z, Zhao Y, Hu N, ve ark. Cerebral blood flow characteristics of drug-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder with social impairment: Evidence for region–symptom specificity. *Front Neurosci*. 2023; 17:1149703.
264. Mikami AY, Miller M, Lerner MD. Social functioning in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: transdiagnostic commonalities and differences. *Clin Psychol Rev*. 2019 Mar 1; 68:54–70.
265. Antshel KM, Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 May 1; 21(5).
266. Waites CL, Craig AM, Garner CC. Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. *Annu Rev Neurosci*. 2005; 28:251–74.
267. Yuzaki M. Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol*. 2018 Feb 10; 80:243–62.
268. Karatoprak S, Acikel SB, Akyildiz A, Coşkun F, Yerlikaya FH. Comparison of serum thrombospondin-1 and thrombospondin-2 levels among children with autism spectrum disorder and healthy controls. *Int J Dev Disabil*. 2024; 70(4):677.

10. EKLER

Ek-1: Onam Formu

ÇOCUK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklar İçindir.)

Araştırmanın Adı: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacılar: Doç. Dr. Burak AÇIKEL Araş. Gör. Dr. Nilüfer YILDIZ

Araştırmanın Yürütüleceği Yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sevgili;

Benim adım Dr Nilüfer Yıldız. Çocuklarda sık görülen psikiyatrik durumlardan bir tanesi de Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğudur (DEHB). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda yaşına göre beklenenden daha fazla hareketlilik, dikkat dağınıklığı, davranışlarını, duygularını kontrol etmekte zorlanma görülmektedir. Bu da okul başarısını, aile ve arkadaş ilişkilerini olumsuz etkileyebilir.

Sizi ‘Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Siz bu çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanı grubun gönüllülerini oluşturmaktasınız. Sizinle ve velinizle psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından size doldurmanız için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 25-30 dakika kadar sürecektir.

Bu araştırmanın dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun anlaşılmasına ve daha iyi bir tedavi bulunabilmesine yardımcı olacağını düşünüyoruz. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllü çocuklardan serum Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi için kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından hijyen kurallarına uygun olarak bir kereye mahsus 5 çay kaşığı kadar kan alınacaktır. Bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir. Fakat herhangi bir bulaşıcı hastalığa neden olmayacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında sizin uyumunuz ile oluşabilecek risklerdir.

Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda velinizin veya sizin isteğiniz doğrultusunda çalışmadan çıkabilirsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın sizin ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka kişilere de söyleyeceğiz ancak sizin adınızı ve bilgilerinizi kimseye açıklamayacağız.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda sizinle yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Araştırma masrafları tamamen araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Bu araştırma hakkında annenize ve babanıza da bilgi vereceğiz ve sizin bu çalışmaya katılıp katılmamanız için onlardan izin alacağız. Siz de bu konuyu anneniz ve/veya babanız ile konuşabilirsiniz. Eğer katılmak istemezseniz hiç kimse size kızmaz veya küsmez.

Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram aşağıda yazıyor.

ONAM FORMU

Ben.....;

“ Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı.

- ☐ Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.
- ☐ Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Benden alınmış kan örneğinin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Benden alınmış kan örneğinin hiçbir zaman kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜNÜN ADI SOYADI-

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACININ ADI SOYADI-

İMZASI:

TLF:

ÇOCUK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Sağlıklı Çocuklar İçindir.)

Araştırmanın Adı: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacılar: Doç. Dr. Burak AÇIKEL Araş. Gör. Dr. Nilüfer YILDIZ

Araştırmanın Yürütüleceği Yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sevgili;

Benim adım Dr Nilüfer Yıldız. Çocuklarda sık görülen psikiyatrik durumlardan bir tanesi de Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğudur (DEHB). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda yaşına göre beklenenden daha fazla hareketlilik, dikkat dağınıklığı, davranışlarını, duygularını kontrol etmekte zorlanma görülmektedir. Bu da okul başarısını, aile ve arkadaş ilişkilerini olumsuz etkileyebilir.

Sizi ‘Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Siz bu çalışmada ‘Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Grubu’ oluşturmaktasınız. Sizinle ve velinizle psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından size doldurmanız için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 25-30 dakika kadar sürecektir.

Bu araştırmanın dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun anlaşılmasına ve daha iyi bir tedavi bulunabilmesine yardımcı olacağını düşünüyoruz. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllü çocuklardan serum Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi için

kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından hijyen kurallarına uygun olarak bir kereye mahsus 5 çay kaşığı kadar kan alınacaktır. Bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir. Fakat herhangi bir bulaşıcı hastalığa neden olmayacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında sizin uyumunuz ile oluşabilecek risklerdir.

Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda velinizin veya sizin isteğiniz doğrultusunda çalışmadan çıkabilirsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın sizin ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka kişilere de söyleyeceğiz ancak sizin adınızı ve bilgilerinizi kimseye açıklamayacağız.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda sizinle yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Araştırma masrafları tamamen araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Bu araştırma hakkında annenize ve babanıza da bilgi vereceğiz ve sizin bu çalışmaya katılıp katılmamanız için onlardan izin alacağız. Siz de bu konuyu anneniz ve/veya babanız ile konuşabilirsiniz. Eğer katılmak istemezseniz hiç kimse size kızmaz veya küsmez.

Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram aşağıda yazıyor.

ONAM FORMU

Ben.....;

“ Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı.

- Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.
- Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Benden alınmış kan örneğinin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

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

GÖNÜLLÜNÜN ADI SOYADI: İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACININ ADI SOYADI: İMZASI:

TLF:

VELİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Velileri İçindir.)

Araştırmanın Adı: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacılar: Doç. Dr. Burak AÇIKEL Araş. Gör. Dr. Nilüfer YILDIZ

Araştırmanın Yürütüleceği Yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın Veli,

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak eğer varsa herhangi bir yerde devam etmekte olan tedaviniz veya takiplerinizi konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır.

Çocuklarda sık görülen psikiyatrik durumlardan bir tanesi de Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğudur (DEHB). Sıklık yaklaşık %6-7 dir. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu yaş düzeyinde beklenenden fazla hareketlilik, dikkat dağınıklığı, dürtü kontrol zorluğu ile karakterize olup problem çözme becerisinde bozulma, çoklu basamaklı görevlerde kopma, çalışma belleğinin etkin kullanılamaması ve ödül ve motivasyon sisteminde değişiklikler gibi farklı sistemleri de etkileyebildiği için çocukların yaşam kalitesini, akademik hayatını,ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyebilir.

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu yol açan karmaşık sebepleri anlamak ve hastalık tanısı için bir kan belirteci saptamak adına, bu çalışmada Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerini incelemeyi hedefledik. Bu moleküller beyin gelişiminin düzenlenmesi ve enflamasyon sistemde görev almaktadır. Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda kan Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya DEHB tanısı konmuş olan 6-12 yaş aralığındaki çocukların katılması planlanmaktadır. Siz bu çalışmada DEHB tanısı konulmuş grubun velilerini oluşturmaktasınız. Sizinle ve çocuğunuzla psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından size doldurmanız için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 30 -35 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Araştırmadan elde edilecek bulguların, bu hastalıkların aydınlatılmasına ve tedavi uygulamalarının iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin ve çocuğunuzun da gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz.

Çalışmaya katılmasına onay alınan tüm çocuklardan serum Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi için kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc (5 çay kaşığı) kadar kan örnekleme alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Çocuğunuzdan alınan kanın biyokimyasal analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile oluşabilecek risklerdir. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda velinin veya çocuğun isteği doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın çocuğunuzun ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda çocuğunuza yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Araştırma masrafları tamamen araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Size ve bağlı

olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir külfeti yoktur. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Çalışma kapsamında çocuğunuza verilecek herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Çalışmanın özelliği gereği herhangi bir ilaç tedavisi almakta olan çocuklar çalışmaya baştan dâhil edilmeyecektir. Çalışmaya dahil edilen DEHBli çocuklardan kan örneği ilaç tedavisi başlanmadan önce alınacaktır. Çalışmaya dahil edilen çocuklardan kan örneği alındıktan sonra ilaç tedavisi başlanırsa çalışma için hiçbir çocuğun ilacı kesilmeyecektir. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Çalışmaya katılmaya karar vermek sizin elinizdedir ve çalışmaya olur vermek zorunda değilsiniz. Çalışmaya katıldığınız takdirde herhangi bir zamanda hiçbir mazeret bildirmeden olurunuzu geri alma hakkına sahipsiniz. Benzer şekilde, Koordinatör Araştırmacı tıbbi açıdan bir sakınca olduğunu düşünürse, sizi çalışma dışında bırakabilir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz çocuğunuza ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayımlandığında çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, çocuğunuzun ismi gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak çocuğunuzun kişisel bilgilerinin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektediresiniz.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan Doç. Dr. Burak AÇIKEL'e ve araştırmacı olan Dr. Nilüfer Yıldız'a () danışabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, kabul ettikten sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret göstermeksizin araştırmadan çıkabilirsiniz. Araştırmacı da sizin araştırmaya uyum sağlayamamanız veya benzeri nedenlerle sizi araştırma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, çocuğunuza uygulanması gereken tedavileri değiştirmeyecektir.

ONAM FORMU

Ben.....;

“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı.

- ☐ Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.
- ☐ Çocuğumdan alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Çocuğumdan alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Çocuğumdan alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜNÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

VELİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Sağlıklı Çocukların Velileri İçindir.)

Araştırmanın Adı: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacılar: Doç. Dr. Burak AÇIKEL Araş. Gör. Dr. Nilüfer YILDIZ

Araştırmanın Yürütüleceği Yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın Veli,

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak eğer varsa herhangi bir yerde devam etmekte olan tedaviniz veya takiplerinizi konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır.

Çocuklarda sık görülen psikiyatrik durumlardan bir tanesi de Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğudur (DEHB). Sıklık yaklaşık %6-7 dir. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu yaş düzeyinde beklenenden fazla hareketlilik, dikkat dağınıklığı, dürtü kontrol zorluğu ile karakterize olup problem çözme becerisinde bozulma, çoklu basamaklı görevlerde kopma, çalışma belleğinin etkin kullanılamaması ve ödül ve motivasyon sisteminde değişiklikler gibi farklı sistemleri de etkileyebildiği için çocukların yaşam kalitesini, akademik hayatını,ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyebilir.

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu yol açan karmaşık sebepleri anlamak ve hastalık tanısı için bir kan belirteci saptamak adına, bu araştırmada Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerini incelemeyi hedefledik. Bu moleküller beyin gelişiminin düzenlenmesi ve enflamasyon sistemde görev almaktadır. Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda kan Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

Siz bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu çocukların velilerini oluşturmaktasınız. Sizinle ve çocuğunuzla psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından size doldurmanız için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 30-35 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Araştırmadan elde edilecek bulguların, bu hastalıkların aydınlatılmasına ve tedavi uygulamalarının iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin ve çocuğunuzun da gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz.

Çalışmaya katılmasına onay alınan tüm çocuklardan serum Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi için kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc (5 çay kaşığı) kadar kan örnekleme alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Çocuğunuzdan alınan kanın biyokimyasal analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile oluşabilecek risklerdir. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda velinin veya çocuğun isteği doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın çocuğunuzun ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda çocuğunuza yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Araştırma masrafları tamamen araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir külfeti yoktur. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Çalışma kapsamında çocuğunuza verilecek herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Çalışmanın özelliği gereği herhangi bir ilaç tedavisi almakta olan çocuklar çalışmaya baştan dâhil edilmeyecektir. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Çalışmaya katılmaya karar vermek sizin elinizdedir ve çalışmaya olur vermek zorunda değilsiniz. Çalışmaya katıldığınız takdirde herhangi bir zamanda hiçbir mazeret bildirmeden olurunuzu geri alma hakkına sahipsiniz. Benzer şekilde, Koordinatör Araştırmacı tıbbi açıdan bir sakınca olduğunu düşünürse, sizi çalışma dışında bırakabilir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz çocuğunuza ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayımlandığında çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, çocuğunuzun ismi gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak çocuğunuzun kişisel bilgilerinin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektediresiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, kabul ettikten sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret göstermeksizin araştırmadan çıkabilirsiniz. Araştırmacı da sizin araştırmaya uyum sağlayamamanız veya benzeri nedenlerle sizi araştırma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, çocuğunuza uygulanması gereken tedavileri değiştirmeyecektir.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan Doç. Dr. Burak AÇIKEL'e ve araştırmacı olan Dr. Nilüfer Yıldız'a () danışabilirsiniz.

ONAM FORMU

Ben.....;

“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda Sparc, Sparcl-1, Trombospondin-1 düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı.

- ☐ Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.
- ☐ Çocuğumdan alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Çocuğumdan alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Çocuğumdan alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜNÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAİK 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 akrabanız?

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 görülmüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülmüyorsa 0'ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülmüyorsa 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 Büyükkürtük Aylin Ak ve Latife Özaydın 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	Sinirlidir	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 dağınlılığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
46	Hiçbir şeyi yokken hastalıktan yakınır.	0	1	2	3
47	Öfke 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 unutkanlır.	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	Özensiz 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 dundan 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	Kinlidir 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 çarpıcı 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 Conners 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" sorusunu sorunuz ve en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer bu problem hiçbir zaman görülmüyorsa ya da nadiren ya da çok az 0'ı yuvarlak içine alınız. Eğer çok doğruysa ya da çok sık görülmüyorsa 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 (Çogu 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 unuttur.	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 heyecanlanır, 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	Küstahtır.	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	Kincidir ya da üç 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 Karaer, Doç.Dr. Elvan Karacan, Yrd.Doç.Dr. Şener Büyükdörtük 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: 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği

Aşağıda çocuk ve gençleri tanımlayan maddelerin bir listesi bulunmaktadır. Her bir madde çocuğun şu andaki ya da son 6 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuk için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru Değil (Bildiginiz kadarıyla)

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2 1. Yaşından çok daha çocuksu davranır	0 1 2 34. Başkalarının ona karşı olduğu, zarar vermeye ya da açığını Yakalamaya çalıştığı hissine kapılır
0 1 2 2. Anne ve babanın izni olmadan içki içer	0 1 2 35. Kendini değersiz, önemsiz ya da yetersiz hisseder
0 1 2 3. Çok tartışan bir çocuktur	0 1 2 36. Bir yerlerini kaza ile sık incitir
0 1 2 4. Başladığı etkinlikleri (oyunu, dersleri, işleri) bitiremez	0 1 2 37. Çok kavgaya çıkarır, kavgaya karışır
0 1 2 5. Hoşlandığı ya da zevk aldığı çok az şey vardır	0 1 2 38. Çok fazla sataşılır, dalga geçilir, çocuklar ona rahat vermez
0 1 2 6. Kakasını tuvaletten başka yere yapar	0 1 2 39. Baş belada olan kişilerle dolaşır
0 1 2 7. Bir şeylerle övünür, başkalarına hava atar	0 1 2 40. Olmayan sesler ve konuşmalar işitir (açıklayınız).....
0 1 2 8. Bir konuya odaklanamaz, dikkatini uzun süre toplayamaz	0 1 2 41. Düşünmeden hareket eder, aklına eseni yapar
0 1 2 9. Kafasından atamadığı, onu rahatsız eden bazı düşünceleri vardır (mikrop bulaşma, simetri takıntısı, okul sorunları, Bilgisayar gibi) Açıklayınız:	0 1 2 42. Başkalarıyla birlikte olmaksızın yalnız olmayı tercih eder
0 1 2 10. Yerinde sakince oturamaz, çok hareketli ve huzursuzdur	0 1 2 43. Yalan söyler, hile yapar ve aldatır
0 1 2 11. Gereken gayreti göstermeden, sırtını tamamen büyüklere Dayayıp her şeyi onlardan bekler	0 1 2 44. Tırnaklarını yer
0 1 2 12. Yalnızlıktan şikayet eder	0 1 2 45. Sinirli ve gergindir
0 1 2 13. Kafası karışık, zihni bulanıktır	0 1 2 46. Kasları oynar, seğirmeleri ve tikleri (açıklayınız)
0 1 2 14. Çok ağlar	0 1 2 47. Geceleri kabus görür
0 1 2 15. Hayvanlara eziyet eder	0 1 2 48. Başka çocuklar tarafından sevilmez
0 1 2 16. Başkalarına eziyet eder, kötü davranır, kabadayılık eder	0 1 2 49. Kabızlık çeker
0 1 2 17. Hayal kurar, hayallere dalıp gider	0 1 2 50. Çok korkak ve kaygılıdır
0 1 2 18. Kendine bilerek zarar verdiği ya da intihar girişiminde Bulunduğu olmuştur	0 1 2 51. Baş döner, gözleri kararır
0 1 2 19. Hep dikkat çekmeye çalışır	0 1 2 52. kendini çok suçlu hissederek
0 1 2 20. Eşyalarına zarar verir	0 1 2 53. Aşırı yer
0 1 2 21. Ailesine ya da başkalarına ait eşyalarına zarar verir	0 1 2 54. Sebepsiz yere çok yorgun hissettiği olur
0 1 2 22. Evde söz dinlemez	0 1 2 55. Fazla kiloludur
0 1 2 23. Okulda söz dinlemez	56. Sağlık sorunu olmadığı halde;
0 1 2 24. İştahsızdır	0 1 2 a. Ağrı ve sızılarından yakınır (baş ve karın ağrısı dışında)
0 1 2 25. Başka çocuklarla geçinemez	0 1 2 b. Baş ağrılarından yakınır (şikayet eder)
0 1 2 26. Hatalı davranışından dolayı suçluluk duymaz, orah olamaz, aldırmaz	0 1 2 c. Bulantı, kusma duygusu olur
0 1 2 27. Kolay kiskanır	0 1 2 d. Gözle ilgili şikayetleri olur (Gözlük, lens kullanma dışında (açıklayınız).....
0 1 2 28. Ev, okul ya da diğer yerlerde kurallara uyma, karşı gelir	0 1 2 e. Döküntüler, pullanma ya da başka cilt hastalığı olur
0 1 2 29. Bazı hayvanlardan, durumlardan (yüksek yerlerde), ya da Ortamlardan (asansör, karanlık gibi) korkar (okulu katmayınız) Açıklayınız:	0 1 2 f. Mide - karın ağrısından şikayet eder
0 1 2 30. Okula gitmekten korkar	0 1 2 h. Diğer açıklayınız
0 1 2 31. Kötü bir şey düşünebileceği ya da yapabileceğinden korkar	
0 1 2 32. Kusursuz, dört dörtlük ve her konuda başarılı olması gerektiğine inanır	
0 1 2 33. Kimsenin onu sevmediğinden yakınır	

Lütfen arka sayfaya geçiniz.

0:Doğru Değil (Bildirdiğiniz kadarıyla)

1:Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da Sıklıkla doğru

0 1 2 57. İnsanlara vurur, fiziksel saldırıda bulunur	0 1 2 85. Tuhaf, alışılmadık düşünceleri vardır (bazı sayıları, sözceklere tekrarlama ve Bunları zihninden atamama gibi (açıklayınız):
0 1 2 58. Burnunu karıştırır, derisini yada vücudunu yolar, saç ve kıpıklarını Koparır (açıklayınız):	0 1 2 86. İnatçı ve huysuzdur
0 1 2 59. Herkesin içinde cinsel organıyla oynar	0 1 2 87. Ruhsal durumu yada duyguları çabuk değişir
0 1 2 60. Cinsel organıyla çok fazla oynar	0 1 2 88. Çok sık küser
0 1 2 61. Okul ödevlerini tam ve iyi yapmaz	0 1 2 89. Şüphelidir, kuşku duyar
0 1 2 62. El, kol, bacak hareketlerini ayarlama güçlüğü çeker, sakardır	0 1 2 90. Kürürlü ve açık saçık konuşur
0 1 2 63. Kendinden büyük çocuklarla vakit geçirmeyi tercih eder	0 1 2 91. Kendini öldürmekten söz eder
0 1 2 64. Kendinden küçüklerle vakit geçirmeyi tercih eder	0 1 2 92. Uykuda yürür ve konuşur (açıklayınız):
0 1 2 65. Konuşmayı reddeder	0 1 2 93. Çok konuşur
0 1 2 66. İstemeyerek de olsa belli bazı davranışları tekrar tekrar yapar (ellerini defalarca yıkama, kapı kilidini tekrar tekrar kontrol etme gibi) (açıklayınız):	0 1 2 94. Başkalarına rahat vermez, onlara sataşır, onlarla çok dalga geçer
0 1 2 67. Evden kaçır	0 1 2 95. Öfke nöbetleri vardır, çabuk öfkelenir
0 1 2 68. Çok bağırır	0 1 2 96. Cinsel konuları fazlaca düşünür
0 1 2 69. Sırlarını kendine saklar, hiç kimseye paylaşmaz	0 1 2 97. İnsanları tehdit eder
0 1 2 70. Olmayan şeyleri görür (açıklayınız):	0 1 2 98. Parmak emer
0 1 2 71. Topluluk içinde rahat değildir, başkalarının kendisi hakkında ne düşündükleri ve ne söyleyecekleriyle ilgili kaygı duyar	0 1 2 99. Sigara içer, tütün çiğner
0 1 2 72. Yangın çıkarır	0 1 2 100. Uymakta zorlanır (açıklayınız):
0 1 2 73. Cinsel sorunları vardır (açıklayınız):	0 1 2 101. Okuldan kaçır, dersini asar
0 1 2 74. Gösteriş meraklısıdır, maskaralık yapar	0 1 2 102. Hareketsiz ve yavaşır, enerji değildir
0 1 2 75. Çok utangaç ve çekingendir	0 1 2 103. Mutsuz, üzgün ve çökkündür (depresyondadır)
0 1 2 76. Diğer çocuklardan daha az uyur	0 1 2 104. Çok gürlütücüdür
0 1 2 77. Gece ve /veya gündüz diğer çocuklardan daha çok uyur (açıklayınız):	0 1 2 105. Sağlık sorunu olmadığı halde madde kullanır (içki ve sigarayı katmayınız) (açıklayınız):
0 1 2 78. Dikkati kolayca dağılır	0 1 2 106. Çevresindeki kişi ve eşyalara kasıtlı olarak zarar verir, zorbalık eder
0 1 2 79. Konuşma problemi vardır (açıklayınız):	0 1 2 107. Gündüz altını ıslatır
0 1 2 80. Boş gözlerle bakar	0 1 2 108. Gece yatağını ıslatır
0 1 2 81. Evden bir şeyler çalar	0 1 2 109. Mızırır, sızlanır
0 1 2 82. Ev dışındaki başka yerlerden bir şeyler çalar (açıklayınız):	0 1 2 110. Karşı cinsten biri olmayı ister
0 1 2 83. İhtiyaç olmadığı halde pek çok şeyi biriktirir (açıklayınız):	0 1 2 111. İçine kapanıktır, başkalarına katılmaz
0 1 2 84. Tuhaf, alışılmadık davranışları vardır (eşyaların belli bir düzende ve Sırada olmasını isteme gibi) (açıklayınız):	0 1 2 112. Evhamlıdır, her şeyi dert eder
	0 1 2 113. Çocuğunuz yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunları varsa Lütfen yazınız:
	0 1 2
	0 1 2
	0 1 2

Ek-6: 6-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Öğretmen Bilgi Formu



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CEBECİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AD
6-18 YAŞ ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU



Aşağıda öğrencileri tanımlayan maddelerin bir listesi bulunmaktadır. Her bir madde öğrencinizin şu andaki ya da son 2 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde öğrencinizin için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru Değil (Bildiginiz kadıyla)	1: Bazen ya da Biraz Doğru	2: Çok ya da Sıklıkla Doğru
0 1 2 1. Yaşından çok daha çocuksudur		0 1 2 34. Başkalarının ona karşı olduğu, zarar vermeye ya da açığını yakalamaya çalıştığı hissine kapılır
0 1 2 2. Sınıfta mırıldanır ya da tuhaf sesler çıkarır		0 1 2 35. Kendini değersiz, önemsiz ya da yetersiz hisseder
0 1 2 3. Çok tartışan bir çocuktur		0 1 2 36. Bir yerlerini kaza ile sık sık incitir
0 1 2 4. Başladığı etkinlikleri (oyunu, dersleri, işleri) bitiremez		0 1 2 37. Çok kavgaya çıkarır, kavgaya karşır
0 1 2 5. Hoşlandığı çok şey vardır		0 1 2 38. Çok fazla sataşır, dalga geçilir, çocuklar ona rahat vermez
0 1 2 6. Okul personeline karşı, ters cevap verir		0 1 2 39. Baş belada olan kişilerle dolaşır
0 1 2 7. Övünür, başkalarına hava atar		0 1 2 40. Olmayan sesler ve konuşmalar işitir
0 1 2 8. Bir konuya odaklanamaz, dikkatini uzun süre toplayamaz		(Açıklayınız)
0 1 2 9. Kafasından atamadığı, onu rahatsız eden bazı düşünceleri vardır (mikrop bulaşma, simetri takıntısı, okul sorunları, bilgisayar gibi)		0 1 2 41. Düşünmeden hareket eder, aklına eseni yapar
Açıklayınız:		0 1 2 42. Başkalarıyla birlikte olmaksızın yalnız olmayı tercih eder
0 1 2 10. Yerinde sakince oturamaz, çok hareketli ve huzursuzdur		0 1 2 43. Yalan söyler, hile yapar ve aldattır
0 1 2 11. Gereken gayreti göstermeden, sırtını tamamen büyüklere Dayayıp her şeyi onlardan bekler		0 1 2 44. Tırnaklarını yer
0 1 2 12. Yalnızlıktan şikayet eder		0 1 2 45. Sinirli ve gergindir
0 1 2 13. Kafası karışık, zihni bulanıktır		0 1 2 46. Kasları oymaz, seğirmeleri ve tikleri vardır:
0 1 2 14. Çok ağlar		0 1 2 47. Kurallara aşırı uyar
0 1 2 15. Sürekli bir şeylerle oynar, eli ayağı durmaz kıpır kıpırdır		0 1 2 48. Diğer öğrenciler tarafından sevilmez
0 1 2 16. Başkalarına eziyet eder, kötü davranır		0 1 2 49. Öğrenme gücünü çeker
0 1 2 17. Hayal kurar, hayallere dalar gider		0 1 2 50. Çok korkar ve kaygılıdır
0 1 2 18. Kendine bilerek zarar verdiği ya da intihar girişiminde bulunduğu olmuştur		0 1 2 51. Baş döner, gözleri kararır
0 1 2 19. Hep dikkat çekmeye çalışır		0 1 2 52. Kendini çok suçlu hisseder
0 1 2 20. Kendi eşyalarına zarar verir		0 1 2 53. Sırasını beklemeden konuşur
0 1 2 21. Başkalarının eşyalarına zarar verir		0 1 2 54. Sebepsiz yere çok yorgun hissettiği olur
0 1 2 22. Komutları izlemekte zorlanır		0 1 2 55. Fazla kiloludur
0 1 2 23. Okulda söz dinlemez		56. Sağlık sorunu olmadığı halde;
0 1 2 24. Diğer öğrencileri rahatsız eder		0 1 2 a. Ağrı ve sızılarından yakınır (baş ve karn ağrısı dışında)
0 1 2 25. Diğer öğrencilerle pek geçinemez		0 1 2 b. Baş ağrılarından yakınır (şikayet eder)
0 1 2 26. hatalı davranışından dolayı suçluluk duymaz, orası olmaz, aldırma gibi görür		0 1 2 c. Bulantı, kusma duygusu olur
0 1 2 27. Kolay kusanır		0 1 2 d. Gözle ilgili şikayetleri olur
0 1 2 28. Okul kurallarına uymaz, karşı gelir		(Gözlük, lens kullanma dışında açıklayınız)
0 1 2 29. Bazı hayvanlardan, durumlardan (yüksek yerlerde), ya da ortamlardan (asansör, karanlık korkar okulu katmayınız)		0 1 2 e. Döküntüler, pullanma ya da başka cilt hastalığı olur
Açıklayınız:		0 1 2 f. Mide – karın ağrısından şikayet eder
0 1 2 30. Okula gitmekten korkar, okul korkusu vardır		0 1 2 h. Diğer Açıklayınız:
0 1 2 31. Kötü bir şey düşünebileceği ya da yapabileceğinden korkar		
0 1 2 32. Kusursuz, dört dörtlük ve her konuda başarılı olması gerektiğine inanır		
0 1 2 33. Kimse onu sevmeydiğinden yakınır		

Lütfen yan sayfaya geçiniz.

CSPS.FR.02

Rev.0

Sayfa 3/4
02.01.2023

Scanned with CamScanner



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CEBEÇİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AD
6-18 YAŞ ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU



0: Doğru Değil (Bildiginiz kadarıyla)

1: Bazen ya da Biraz Doğru

2: Çok ya da Sıklıkla Doğru

0 1 2 57. İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur, vurur	0 1 2 85. Tuhaf, alışılmadık düşünceleri vardır (bazı sayıları, sözceklere tekrarlama ve bunları zihninden atamama gibi (açıklayınız):.....
0 1 2 58. Burununu kaşıtır, derisini yada vücudunu yolar, saç ve kıpırlarını koparır (açıklayınız):.....	0 1 2 86. İnatçı ve huysuzdur
0 1 2 59. Sınıfta uyur	0 1 2 87. Ruhsal durumu yada duyguları çabuk değişir
0 1 2 60. Hevessiz, isteksiz, umursamaz	0 1 2 88. Çok sık küser
0 1 2 61. Okul ödevlerini tam ve iyi yapamaz	0 1 2 89. Şüphesizdir, kuşku duyar
0 1 2 62. El, kol, bacak hareketlerini ayarlamada güçlük çeker, sakardır	0 1 2 90. Kürtürlü ve açık saçık konuşur
0 1 2 63. Kendinden büyük çocuklarla vakit geçirmeyi tercih eder	0 1 2 91. Kendini öldürmekten söz eder
0 1 2 64. Kendinden küçüklerle vakit geçirmeyi tercih eder	0 1 2 92. Başarısızdır, yeterince çaba göstermez, var olan gücünü kullanmaz
0 1 2 65. Konuşmayı reddeder	0 1 2 93. Çok konuşur
0 1 2 66. İstemeyerek de olsa belli bazı davranışları tekrar tekrar yapar (ellerini defalarca yıkama, kapı kilidini tekrar tekrar kontrol etme gibi) Açıklayınız:.....	0 1 2 94. Başkalarına rahat vermez, onlara satır, onlarla çok dalga geçer
0 1 2 67. Sınıf disiplinini bozar	0 1 2 95. Örne nöbetleri vardır, çabuk öfkelenir
0 1 2 68. Çok bağırır	0 1 2 96. Cinsel konuları fazlaca düşünür
0 1 2 69. Sırlarını kendisinde saklar, hiç kimseye paylaşmaz	0 1 2 97. İnsanları tehdit eder
0 1 2 70. Olmayan şeyleri görür (açıklayınız):.....	0 1 2 98. Okula, sınıfa geç gelir
0 1 2 71. Topluluk içinde rahat değildir, başkalarının kendisi hakkında ne düşündükleri ve ne söyleyecekleriyle ilgili kaygı duyar	0 1 2 99. Sigara içer, tütün çiğner
0 1 2 72. Dağınık düzensiz çalışır	0 1 2 100. Kendine verilen görevleri yerine getirmez
0 1 2 73. Sorumsuzca davranır (açıklayınız):.....	0 1 2 101. Okuldan kaçır, açıklaması olmayan devamsızlığı vardır
0 1 2 74. Gösteriş meraklısıdır, maskaralık yapar	0 1 2 102. Hareketsiz ve yavaşır, enerjik değildir
0 1 2 75. Çok utangaç ve çekingendir	0 1 2 103. Mutsuz, üzgün ve çökkündür (depresyondadır)
0 1 2 76. Birden parlar, ne yapacağını bilemez	0 1 2 104. Çok gürlüdüdür
0 1 2 77. İstekleri anında yapılmazsa hevesi çabuk kırılır, çabuk vazgeçer	0 1 2 105. İçki içer yada sağlık sorunu olmadığı halde madde kullanır (açıklayınız):.....
0 1 2 78. Dikkati kolayca dağılır	0 1 2 106. Başkalarını memnun etme kaygısı çok fazladır
0 1 2 79. Konuşma problemi vardır (açıklayınız):.....	0 1 2 107. Okulu sevmez
0 1 2 80. Boş gözlerle bakar	0 1 2 108. Hata yapmaktan korkar
0 1 2 81. Eleştirilince kırılır	0 1 2 109. Mızırdanır, sızlanır
0 1 2 82. Başkalarına ait bazı şeyleri çalar (okul eşyası gibi)	0 1 2 110. Dış görünüşü temiz değildir
0 1 2 83. İhtiyacı olmadığı halde pek çok şeyi biriktirir (açıklayınız):.....	0 1 2 111. İçine kapanıktır, başkalarına katılmaz
0 1 2 84. Tuhaf, alışılmadık davranışları vardır (eşyaların belli bir düzende ve sırada olmasını isteme gibi) (açıklayınız):.....	0 1 2 112. Evhamlıdır, her şeyi dert eder
	0 1 2 113. Öğrencinizin yukarıdaki listede belirtmeyen başka sorunları varsa lütfen yazınız:
	0 1 2
	0 1 2
	0 1 2

LÜTFEN TÜM MADDELERİ YANITLAYINIZ

CSPS.FR.02

Rev.0

Sayfa 4/4
02.01.2023

Scanned with CamScanner

Ek-7: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Derecelendirme Envanteri Ebevyn Formu

Çocuğun ismi.....Cinsiyeti.....Sınıfı.....Yaşı.....Doğum Tarihi.../.../.....

İsminiz.....Çocukla yakınlığınız.....Bugünün Tarihi.../.../.....

H= Hiçbir zaman B= Bazen S= Sık Sık

1	Küçük sorunlara aşırı tepkiler verir	H	B	S
2	Yapması için üç şey istendiğinde sadece ilkinin ya da sonuncusunu hatırlar	H	B	S
3	Kendi başına bir işe başlayamaz	H	B	S
4	Oyun odasını dağınık bırakır	H	B	S
5	Okul ödevleri, arkadaşları, günlük ev işleri... vb. ile ilgili sorunlarda farklı bir çözüm yolunu kabul etmekte direnir ya da zorlanır	H	B	S
6	Yeni ortamlarda tedirgin olur	H	B	S
7	Ani sinir patlamaları yaşar	H	B	S
8	İşe yaramasa da bir problemi çözmek için aynı çözüm yolunu deneyip durur, değiştiremez	H	B	S
9	Dikkat süresi kısadır	H	B	S
10	İstekli bile olsa, bir görevi yapmak için bunun ona söylenmesine ihtiyaç duyar	H	B	S
11	Ev ödevlerini, imzalanması gereken kâğıtları, araç-gereçleri eve getirmez	H	B	S
12	Planlarda bir değişiklik olduğunda rahatsız olur	H	B	S
13	Öğretmen ya da sınıf değişikliğinden rahatsızlık duyar	H	B	S
14	Yaptığı işlerde hata olup olmadığını kontrol etmez.	H	B	S
15	Güzel fikirleri vardır ancak bu fikirleri kağıda dökemez	H	B	S
16	Oyun zamanlarında veya boş zamanlarında ne yapacağı konusunda kendine ait fikirler bulmakta zorluk çeker	H	B	S
17	Okul ödevlerine ve günlük işlere konsantre olmakta güçlük çeker	H	B	S
18	O günün ödevini yapmakla alacağı not arasında bir bağlantı kuramaz	H	B	S
19	Gürültü, hareket ya da görüntülerden ötürü dikkati kolayca dağılır	H	B	S
20	Gözleri hemen dolar	H	B	S
21	Dikkatsizlikten kaynaklanan hatalar yapar	H	B	S
22	Ödevlerini yapmış olsa bile teslim etmeyi unutur	H	B	S
23	Günlük işler, yiyecekler, mekân... vb. ile ilgili değişikliklere karşı direnç gösterir	H	B	S
24	Birden fazla aşaması olan günlük işleri ve görevleri yerine getirmekte güçlük çeker	H	B	S
25	Küçük bir sebepten dolayı sinir patlamaları yaşar	H	B	S
26	Duygu durumu sık sık değişir	H	B	S
27	Bir görevi yapmayı sürdürürebilmek için bir yetişkinin yardımına ihtiyaç duyar	H	B	S
28	Ayrıntılara takılır kalır, geneli göremez	H	B	S
29	Odasını dağınık bırakır	H	B	S
30	Yeni durumlara (derslikler, gruplar, arkadaşlar) alışmakta güçlük çeker	H	B	S
31	El yazısı kötüdür	H	B	S
32	Ne yapmakta olduğunu unutur	H	B	S
33	Bir şey almaya gönderildiğinde ne alması gerektiğini unutur	H	B	S
34	Hareketlerinin diğerlerini nasıl etkilediğinin ya da sıkıntıya soktuğunun farkında	H	B	S

BRIEF Parent Turkish

Scanned with CamScanner

	değildir			
35	Güzel fikirleri vardır ancak uygulamaya koymaz (işin sonunu getirmez)	H	B	S
36	Geniş kapsamlı ödevlerden bunalır	H	B	S
37	Görevlerini (günlük işler, ev ödevleri) bitirmekte güçlük çeker	H	B	S
38	Grup içerisinde diğerlerine göre daha hiddetli ve saçma davranışlar sergiler	H	B	S
39	Aynı konu üzerinde çok fazla düşünür	H	B	S
40	Kendisine verilen görevleri yerine getirmek için gereken zamanı gereğince ayarlayamaz	H	B	S
41	Başkalarının sözünü keser	H	B	S
42	Davranışlarının olumsuz tepkilere neden olduğunu fark etmez	H	B	S
43	Uygun olmayan zamanlarda yerinden kalkar	H	B	S
44	Arkadaşlarına nazaran daha çok kontrolden çıkar	H	B	S
45	Diğer çocuklara nazaran olaylara daha sert tepkiler verir	H	B	S
46	Verilen görevlere ya da günlük işlere en son dakikada başlar	H	B	S
47	Ev ödevlerine ve günlük işlere başlamada güçlük çeker	H	B	S
48	Arkadaşları ile birlikte etkinlik organize etmekte güçlük çeker	H	B	S
49	Söylememesi gereken şeyleri ağzından geçirir	H	B	S
50	Duygu durumu o anki durumdan hemen etkilenir	H	B	S
51	Okul ödevlerine başlamadan önce plan yapmaz	H	B	S
52	Güçlü ve zayıf yönlerini anlama yetisi zayıftır	H	B	S
53	Yazılı ödevleri pek düzenli değildir	H	B	S
54	Aşırı asi ve kontrolden çıkmış davranışlar sergiler	H	B	S
55	Hareketlerini frenlemekte güçlük çeker	H	B	S
56	Bir yetişkin tarafından yol gösterilmediğinde başını derde sokar	H	B	S
57	Bir kaç dakika için bile olsa bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çeker	H	B	S
58	Amaçlara (özel bir şey için para biriktirmek, iyi bir not alabilmek için ders çalışmak) ulaşmak için gerekli olan eylemleri yerine getirmekte güçlük çeker	H	B	S
59	Çok budalaca davranışlar sergiler	H	B	S
60	İşleri baştan savma yapar	H	B	S
61	Girişken değildir	H	B	S
62	Sinir ya da ağlama krizleri şiddetlidir ancak aniden bitirir	H	B	S
63	Belirli davranışlarının diğerlerini rahatsız ettiğinin farkına varmaz	H	B	S
64	Önemsiz olaylar büyük tepkileri tetikler	H	B	S
65	Uygun olmayan zamanlarda konuşur	H	B	S
66	Yapacak hiçbir şey olmadığından şikayet eder	H	B	S
67	Odasında ya da okuldaki sırasında bazı şeyleri bulamaz	H	B	S
68	Her nereye gitse eşyalarının bir kısmını gittiği yerde unuttur	H	B	S
69	Başkalarının düzenlemesini gerektirecek boyutta dağınıklık yaratır	H	B	S
70	Çok kolay üzülür	H	B	S
71	Evde çok zaman geçirir ("çoğunlukla da televizyon izler")	H	B	S
72	Elbise dolabı darmadağındır	H	B	S
73	Sırasını beklemekte güçlük çeker	H	B	S
74	Beslenme çantasını, parasını, izin belgesini, ödevlerini... vb. kaybeder	H	B	S
75	Kıyafetlerini, gözlüğünü, ayakkabılarını, oyuncaklarını, kitaplarını, kalemelerini... vb. bulamaz	H	B	S
76	Doğru cevapları bilse dahi testlerde başarısız olur	H	B	S

BRIEF Parent Turkish

Scanned with CamScanner

77	Uzun süreli projeleri bitirmez	H	B	S
78	Sıkı bir şekilde gözetlenmelidir	H	B	S
79	Bir şey yapmadan önce düşünmez	H	B	S
80	Bir etkinlikten bir diğerine geçmekte güçlük çeker	H	B	S
81	Yerinde duramaz	H	B	S
82	Fevri hareket eder	H	B	S
83	Aynı konu üzerinde uzun süre konuşamaz	H	B	S
84	Tek bir etkinliğe ya da konuya takılıp kalır	H	B	S
85	Aynı şeyleri söyleyip durur	H	B	S
86	Sabahları okula gitmek için hazırlanmakta güçlük çeker	H	B	S

"Adapted and reproduced by special permission of the Publisher, Psychological Assessment Resources, Inc., 16204 North Florida Avenue, Lutz, Florida 33549, from the Behavior Rating Inventory of Executive Function by Gerard A. Gioia, Peter K. Isquith, Steven C. Guy and Lauren Kenworthy, Copyright 1996, 1998, 2000 by PAR, Inc. Further reproduction is prohibited without permission from PAR, Inc."

BRIEF Parent Turkish

Scanned with CamScanner

Ek-8: 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 uyuşmaz					
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-9: Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon ölçeği

ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Adı ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitimi (sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin ("Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi, Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

		ASLA	BAZEN	SIK SIK	HER ZAMAN
1.	Bazı konularda endişe/kaygı duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	Kendimi üzgün veya boşlukta hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	Bir sorunum olduğunda midemde tuhaf bir his olur	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	Evde yalnız kalmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	Uyku sorunum var	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	İştahım ile ilgili sorunlarım var	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
18.	Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem	(0)	(1)	(2)	(3)
19.	Hiçbir şey için enerjim yok	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	Aptalca görüldüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	Kendimi çok yorgun hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
23.	Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
24.	Bir sorunum olduğunda kalbim çok hızlı atar	(0)	(1)	(2)	(3)
25.	Rahat bir şekilde düşünemem	(0)	(1)	(2)	(3)
26.	Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
27.	Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
28.	Bir sorunum olduğunda titrediğimi hissederim	(0)	(1)	(2)	(3)
29.	Kendimi değersiz hissediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
30.	Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
31.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir	(0)	(1)	(2)	(3)
32.	Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
33.	Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
34.	Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)

ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

35.	Gelecek hakkında endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
36.	Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum	(0)	(1)	(2)	(3)
37.	Ölüm hakkında düşünürüm	(0)	(1)	(2)	(3)
38.	Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur	(0)	(1)	(2)	(3)
39.	Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar	(0)	(1)	(2)	(3)
40.	Hareket etmek istemiyor gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
41.	Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
42.	Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissedirim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
43.	İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
44.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri "tam olması gereken biçimde" yapmak zorunda hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
45.	Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
46.	Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
47.	Kendimi huzursuz hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)