

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
TANILI ÇOCUĞU OLAN ANNELERDE ANTİPURKİNJE  
HÜCRE ANTİKORLARI VE DNA HASARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sümeyra GÜNGÖREN

DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN

ŞANLIURFA

2019

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
TANILI ÇOCUĞU OLAN ANNELERDE ANTİPURKİNJE  
HÜCRE ANTİKORLARI VE DNA HASARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Dr. Sümeyra GÜNGÖREN

DANIŞMANI  
Dr.Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörü tarafından 08.12.2017 tarih ve 17192 protokol numarasıyla desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**  
**2019**

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Sümeyra GÜNGÖREN'in hazırladığı "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuğu Olan Annelerde Antipurkinje Hücre Antikorları ve DNA Hasarının Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 28./08/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN  
Dr. Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları  
Anabilim Dalı

ÜYE  
Doç. Dr. Cem GÖKÇEN  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları  
Anabilim Dalı

ÜYE  
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba YÜKSEL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı  
Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 03./10./2019 tarih ve 2019/42/02 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY  
24./09./2019  
DEKAN  
Prof. Dr. Mustafa DENİZ  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimim hem de tez dönemim sırasında, bilgisinden ve deneyiminden çok fazla yararlandığım, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğrt. Üyesi Hamza Ayaydın'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini benden esirgemeyen, hastalarımı anlama ve onlara yardımcı olma konusunda ufkumu genişleten değerli hocalarım Prof. Dr. Özlem Özel Özcan ve Doç.Dr. Nusret Soylu'ya,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına ulaştığım Prof. Dr. Mehmet Sait Okan ve Doç. Dr. Mehmet Asoğlu ve Dr. Öğrt. Üyesi Alparslan Cansız'a,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Dr. Öğrt. Üyesi Hakim Çelik'e,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım bana her türlü destekleri için çocuk ve ergen psikiyatri, psikiyatri kliniklerindeki asistan, psikolog, hemşire arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte her zaman olduğu gibi desteği, sevgisi, yol göstericiliği ile beni motive eden ve hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Fatih Güngören'e,

Hayatıma kattığı mutluluk, canlılık ve hayal gücü için biricik oğlum Ali Erdem'e

Eğitimim süresince dualarını her zaman yanı başımda hissettiğim, desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili aileme, içten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

**Dr. Sümeyra GÜNGÖREN**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR   | I    |
| İÇİNDEKİLER  | II   |
| TABLolar DİZİNİ                                      | V    |
| KISALTMALAR  | VI   |
| ÖZET   | VIII |
| ABSTRACT   | X    |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                    | 3    |
| 2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu        | 3    |
| 2.1.1. Tanım   | 3    |
| 2.1.2. Tarihçe Ve Tanı Ölçütleri                     | 3    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji                                 | 7    |
| 2.1.4 Etyolojisi                                     | 7    |
| 2.1.4.1 Genetik faktörler                            | 8    |
| 2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler                      | 8    |
| 2.1.4.3. Nöroanatomik Faktörler                      | 9    |
| 2.1.4.4. Nöropsikolojik ve Nörofizyolojik Veriler    | 9    |
| 2.1.4.5 Çevresel Risk Faktörleri                     | 10   |
| 2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme               | 10   |
| 2.1.6. Ayırıcı Tanı                                  | 12   |
| 2.1.7. Komorbidite                                   | 13   |
| 2.1.8. Gidiş ve Sonlanım                             | 14   |
| 2.1.9. Tedavi  | 15   |
| 2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi                         | 15   |
| 2.1.9.1.1. Psikostimulanlar                          | 15   |
| 2.1.9.1.2. Stimulan dışı ilaçlar                     | 16   |
| 2.1.9.2. İlaç Dışı Tedaviler                         | 17   |
| 2.2. Serebellum ve DEHB                              | 18   |
| 2.3. İmmun Sistem Bozukluğu ve DEHB                  | 20   |
| 2.3.1. Antinöronal antikorlar ve DEHB                | 22   |
| 2.3.2. Paraneoplastik antinöronal antikorlar ve DEHB | 24   |

|   |    |
|---|----|
| 2.4. Oksidatif Stres ve DEHB  | 27 |
| 2.4.1. Oksidatif Stres ve DNA hasarı  | 27 |
| 2.4.2. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-2 Deoksiguanozin  | 29 |
| 2.4.3. Oksidatif Stres ve DEHB  | 30 |
| 2.5. Prenatal Stres ve DEHB   | 33 |
| 2.6. Oksidatif Stres ve Fetal Beyin   | 34 |
| 3. YÖNTEM VE GEREÇ  | 37 |
| 3.1. Araştırmanın Tipi  | 37 |
| 3.2. Araştırmanın Örnekleme   | 37 |
| 3.3. Çalışmaya Dâhil edilme Kriterleri  | 37 |
| 3.3.1. Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri   | 37 |
| 3.3.2. Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri   | 38 |
| 3.4. Araştırmanın Yürütülmesi   | 38 |
| 3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler  | 39 |
| 3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu   | 39 |
| 3.5.2. DSM-IV 'e Dayalı Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği (YDBO)   | 39 |
| 3.5.3. Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG- ŞY-T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, KSADS] | 40 |
| 3.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması   | 40 |
| 3.6.1. Anti-Yo (PCA-1) Ölçümü   | 41 |
| 3.6.2. Anti-Hu (ANNA1) Ölçümü   | 42 |
| 3.6.3. Anti-Ri (ANNA-2) Ölçümü  | 43 |
| 3.6.4. Anti-Amfifizin (Anti-AMPH) Ölçümü  | 44 |
| 3.6.5. 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü   | 45 |
| 3.7. İstatistiksel Analiz   | 46 |
| 4. BULGULAR   | 47 |
| 4.1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması   | 47 |
| 4.2. Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG Değerleri İle İlgili Bulgular  | 48 |

|  |    |
|--|----|
| 5. TARTIŞMA  | 53 |
| 5.1. Sonuç   | 58 |
| 6. KAYNAKLAR   | 60 |
| 7. EKLER   | 79 |
| <b>EK-1:</b> Etik Kurul Kararı   | 79 |
| <b>EK-2:</b> Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu                                 | 80 |
| <b>EK-3:</b> Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu                                | 82 |
| <b>EK-4:</b> DSM-IV 'e Dayalı Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği | 83 |
| <b>EK-5:</b> Turnittin Raporu  | 85 |



|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo-1:</b> DSM 5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri   | 5  |
| <b>Tablo-2:</b> Paraneoplastik Antikorlar ve İlişkili Tümörler   | 24 |
| <b>Tablo-3:</b> Hasta ve Kontrol Grubundaki Annelerin Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması  | 47 |
| <b>Tablo-4:</b> Hasta Ve Kontrol Gruplarında Diğer Çocuklarda Bilinen Herhangi Bir Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Dağılımı  | 48 |
| <b>Tablo-5:</b> Grupların Anti-Ri Pozitifliğine Göre Dağılımı  | 48 |
| <b>Tablo-6:</b> Hasta Grubunun, Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması   | 49 |
| <b>Tablo-7:</b> Hasta grubu annelerin çocuklarının DEHB görünümüne göre dağılımı   | 49 |
| <b>Tablo-8:</b> Dikkat eksikliği baskın görünümlü DEHB' li çocuğu olan annelerle, birleşik görünümlü DEHB' li çocuğu olan annelerin Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması | 50 |
| <b>Tablo-9:</b> DEHB'li çocuklarının belirti şiddetine göre hasta grubu annelerin dağılımı   | 50 |
| <b>Tablo-10:</b> Hasta grubundaki annelerin DEHB'li çocuklarının hafif, orta, ağır düzeyde belirti şiddetine göre Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması                   | 51 |
| <b>Tablo-11:</b> DEHB' li çocuğunun cinsiyetine göre annelerin dağılımı  | 51 |
| <b>Tablo-12:</b> Hasta grubundaki annelerin DEHB'li çocuklarının cinsiyetine göre Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması   | 52 |
| <b>Tablo-13:</b> Hasta grubundaki annelerin DEHB'li çocuklarının Hiperaktivite/Dürtüsellik ve Dikkat Eksikliği skoru ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon   | 52 |



## KISALTMALAR

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>8-OHdG</b>                     | : 8-hidroksi-2 deoksiguanozin   |
| <b>5-HT</b>                       | : Serotonin   |
| <b>ABGA</b>                       | : Anti-bazal ganglion antikor   |
| <b>ANNA-1</b>                     | : Anti-Hu antikor   |
| <b>ANNA-2</b>                     | : Ant-Ri antikor  |
| <b>AOPP</b>                       | : İleri oksidasyon protein ürünleri   |
| <b>ARE</b>                        | : Aril esteraz  |
| <b>ASO</b>                        | : Antistreptolizin O  |
| <b>ATX</b>                        | : Atomoksetin   |
| <b>Ca</b>                         | : Kalsiyum  |
| <b>CCAS</b>                       | : Serebellar Bilişsel Afektif Sendrom   |
| <b>CAT</b>                        | : Katalaz   |
| <b>CNTRF</b>                      | : Siliyer Nörotrofik Faktör Reseptörü   |
| <b>CoQ</b>                        | : Koenzim Q   |
| <b>ÇGDS-SY-T/KSADS:</b>           | Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları İçin Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizergesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu |
| <b>DA</b>                         | : Dopamin   |
| <b>DAT</b>                        | : Dopamin Taşıyıcısı  |
| <b>DAT Abs</b>                    | : Dopamin Taşıyıcı Otoantikor   |
| <b>DBH</b>                        | : Dopamin Beta Hidroksilaz  |
| <b>DEHB</b>                       | : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu  |
| <b>DSM</b>                        | : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı  |
| <b>FDA</b>                        | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi   |
| <b>fMRI</b>                       | : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görğnütüleme  |
| <b>GAD 65</b>                     | : Glutamat Dekarboksilaz 65   |
| <b>GSH</b>                        | : Glutasyon   |
| <b>GSH-Px</b>                     | : Glutasyon Peroksidaz  |
| <b>GST</b>                        | : Glutasyon-S-Transferaz  |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen Peroksit   |
| <b>HOCL</b>                       | : Hipoklorik asit   |
| <b>HPA</b>                        | : Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Aks   |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>HÜBAK</b>              | :Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü |
| <b>ICD</b>                | :Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması           |
| <b>IFN</b>                | : Interferon  |
| <b>IL</b>                 | : Interlökin  |
| <b>LPS</b>                | : Lipopolisakkarit                                      |
| <b>MDA</b>                | : Malondialdehit  |
| <b>MHC</b>                | : Major Doku Uygunluk Kompleksi                         |
| <b>MRI</b>                | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                         |
| <b>MSS</b>                | : Merkezi Sinir Sistemi                                 |
| <b>NA</b>                 | : Noradrenalin  |
| <b>NO</b>                 | : Nitrik Oksit  |
| <b>NO+ NO<sub>2</sub></b> | : Nitrik Oksit Havuzu                                   |
| <b>O<sub>2</sub></b>      | : Süperoksit Anyonu                                     |
| <b>OH</b>                 | : Hidroksil İyonu                                       |
| <b>OSB</b>                | : Otizm Spektrum Bozukluğu                              |
| <b>PCA-1</b>              | : Anti-Yo/Antikor-purkinje stoplazmik antikor Tip-1     |
| <b>PN</b>                 | : Prenatal Stres  |
| <b>PNS</b>                | : Paraneoplastik Sendrom                                |
| <b>PON 1</b>              | : Paroksonaz-1  |
| <b>PSM</b>                | : Psikostimulan   |
| <b>PUFA</b>               | : Çoklu Doymamış Yağ Asitleri                           |
| <b>ROO</b>                | : Peroksil Radikali                                     |
| <b>ROT</b>                | : Reaktif Oksijen Radikali                              |
| <b>SNAP-25</b>            | : Sinaptozomla İlişkili Protein-25                      |
| <b>SNP</b>                | : Single Nükleotid Poliformizmi                         |
| <b>SPS</b>                | : Stiff-Person Sendromu                                 |
| <b>SOD</b>                | : Süperoksit Dismutaz                                   |
| <b>TAS</b>                | : Total Antioksidan Durum                               |
| <b>TNF</b>                | : Tümör Necrosis Faktör                                 |
| <b>TOS</b>                | : Total Oksidan Durum                                   |
| <b>TS</b>                 | : Tourette Sendromu                                     |
| <b>TSA</b>                | : Trisiklik Antidepresan                                |
| <b>YDB</b>                | : Yıkıcı Davranış Bozuklukları                          |

## ÖZET

### DEHB Tanılı Çocuğu Olan Annelerde Antipurkinje Hücre Antikorları ve DNA Hasarının Değerlendirilmesi

**Dr. Sümeýra GÜNGÖREN**

**Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Giriş ve Amaç:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB); dikkat süresi kısalığı/dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur. Etiyolojisinde en temel rolü genetik etkenlerin oynadığı ve eşlik eden çevresel, biyolojik faktörlerle birlikte DEHB'nin ortaya çıkması için gerekli nörobiyolojik yapının geliştiği düşünölmektedir. Buna yönelik immün sistem anormallikleri ve oksidatif stres ve prenatal stres gibi faktörlerin DEHB ile ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, DEHB etiyolojisinde maternal faktörlerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulması nedeniyle, DEHB tanılı çocukların annelerinde, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin oto-antikorlarını ve oksidatif DNA hasarını araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya, Aralık 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, 6-12 yaş, DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanılı çocuğu olan 40 sağlıklı anne ve aynı yaş grubunda çocuğu olan, ruhsal ve/veya fiziksel herhangi bir hastalığı olmayan 42 sağlıklı anne alındı. Tüm annelere sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubundaki annelere DEHB'li çocukları için "Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği" doldurtuldu. Komorbiditeyi değerlendirmek için DEHB'li çocuklara "Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (ÇGDSŞ-ŞY-T)" uygulandı. Çalışmaya alınan annelerin serumlarında Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-amphiphysin, Anti-Ri antikorları ve 8-OHdG düzeyleri düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan kişi sayısı hasta grubunda 40 (%48,7), kontrol grubunda 42 (%51,2) idi. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubundaki 3 kişide (%7,5)'inde anti-Ri antikoru

pozitifliđi varken, kontrol grubunda 6 kiřide (%14,2) anti-Ri antikor pozitifliđi vardı. Bu istatistiksel ađıdan anlamlı bulunmamıřtır ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda 8-OHdG dűzeyi anlamlı dűzeyde yűksek bulunmuřtur ( $p<0,001$ ). Anti-Hu ise kontrol grubunda, hasta grubuna gűre anlamlı yűksek bulunmuřtur ( $p<0,001$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında Anti-Yo, Anti-amphiphysin parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Arařtırmamızın sonuřları, DEHB'li çocuđu olan annelerde Anti-Yo, Anti-Amfifizin anti-nűronal antikorlarının dűzeylerinin ve anti-Ri pozitifliđinin kontrollerden farklı olmadığını fakat oksidatif DNA hasarının arttıđını gűstermektedir. Annedeki artmıř oksidatif stresin, gebelik dűnemindeki oksidatif strese duyarlı olan fetal beyine etkileri, DEHB etyolojisinde altta yatan mekanizmalardan biri olabilir. Ancak bu durumun DEHB etyopatogenezinde maternal faktűrlerden biri olup olmadığını netleřtirmek için daha geniř hasta ve kontrol grubunun dahil edildiđi çalıřmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** DEHB, Anti-Purkinje Hűcre Antikorları, Oksidatif Stres, 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine, DNA Hasarı

## ABSTRACT

### **Evaluation of Antipurkinje Cell Antibodies and DNA Damage in Mothers with Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder**

**Sümeyra GÜNGÖREN, MD**

**Specialty Thesis, Department of Child and Adolescent Psychiatry**

**Introduction and objective:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurobehavioral childhood disorder that is characterized by persistent and maladaptive symptoms of hyperactivity/impulsivity and inattention. It is thought that the most important role in ADHD etiology is genetic factors and neurobiological structure is needed for the emergence of ADHD with accompanying environmental and biological factors. Several studies have shown the relationship between ADHD and factors such as immune system abnormalities, oxidative stress and prenatal stress. In this study, we aimed to investigate the anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-amphiphysin auto-antibodies and oxidative DNA damage in the mothers of children with ADHD because of the need for more studies on maternal factors in the etiology of ADHD.

**Method:** The study included 40 healthy mothers with children with ADHD for patient group who were diagnosed with ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria, aged between 6 and 12 years, who were admitted to Harran University Faculty of Medicine Hospital Child and Adolescent Psychiatry Outpatient Clinic between December 2017 and December 2018 and 42 healthy mothers without any physical/psychiatric disease for control group. The sociodemographic data form was completed for all mothers. The severity of ADHD symptoms was evaluated according to the DSM-IV-based Disruptive Behavior Disorders Screening and Assessment Scale. In order to evaluate comorbidity, all children diagnosed with ADHD were applied the Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children – present and lifetime version (K-SADS-PL). Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-amphiphysin, Anti-Ri antibodies and 8-OHdG levels were determined in all participants.

**Results:** The number of people included in the study was 40 (48,7%) in the patient group and 42 (51,2%) in the control group. There was no statistically significant difference between the

sociodemographic data of the patient and control groups ( $p > 0.05$ ). 3 people (7,5%) of the patient group had anti-Ri antibody positivity and 6 people (14,2%) had Anti-Ri antibody positivity in the control group. This was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). 8-OHdG levels were significantly higher in the patient group ( $p < 0.001$ ). Anti-Hu was significantly higher in the control group than the patient group ( $p < 0.001$ ). Anti-Yo and Anti-Amphiphysin parameters were not statistically different between patient and control groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The results of our study show that Anti-Yo, anti-amphiphysin anti-neuronal antibodies levels and anti-Ri positivity were not different from controls but increased oxidative DNA damage in mothers with ADHD children. The effects of increased oxidative stress on maternal fetal brain during pregnancy may be one of the underlying mechanisms in the etiology of ADHD. However, in order to clarify whether this condition is one of the maternal factors in the etiopathogenesis of ADHD, there is a need for studies in which larger patients and control groups are included.

**Key Words:** ADHD, Anti-Purkinje Cell Antibodies, Oxidative Stress, 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine, DNA Damage

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB); dikkat süresi kısalığı/dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur[1]. DEHB okul çağındaki çocukların %5-6'ını etkilemektedir[2]. Çocukluk çağında DEHB tanısı almış bireylerin % 50'sinin erişkin dönemde de bu tanıyı aldıkları bildirilmektedir [3]. DEHB tanılı çocuk, ergen ve erişkinler, çoğu kez sosyal ve kişiler arası ilişkilerde bozulmanın yanı sıra akademik işlevsellikte de belirgin bozulmaya sahiptirler. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun birçok genetik ve çevresel biyolojik faktörün erken gelişim dönemlerindeki etkileşimiyle oluşan kompleks bir etyolojisi olduğu bilinmektedir. Etiyolojide en temel rolü genetik etkenlerin oynadığı ve eşlik eden çevresel, biyolojik faktörlerle birlikte DEHB'nin ortaya çıkması için gerekli nörobiyolojik yapının geliştiği düşünülmektedir. Beynin birçok bölgesinin ve çeşitli nörotransmitterlerin DEHB belirtilerinin ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın, DEHB etyolojisine yönelik daha birçok nörokimyasal marker araştırılmaya devam edilmektedir

Mevcut teorilerin çoğu, prefrontal beynin striatal ve talamik yapılarının disfonksiyonu üzerinde odaklanmıştır (Frontostriatotalamofrontal devre). DEHB'de yapısal görüntüleme çalışmalarında, serebellar anomaliler en tutarlı bulgular arasında bildirilmiştir[4, 5]. Çok sayıda volümetrik çalışma, DEHB'li çocuklarda azalmış serebellar volüm ve serebellumda gelişimsel değişiklikler bildirmiştir [6-8]. Prefrontal korteksle bazal ganglionlar arasındaki bu yakın ilişki, serebellumun; bilişsel, özellikle verbal hafıza, öğrenme, zamansal bilgi işleminin yanı sıra dikkat ve duygusal düzenlemedeki kaymalarda önemli rol oynadığını düşündürmektedir [9-11]. Paraneoplastik antinöronal antikolar özellikle tümörlerle ilişkili olmasına rağmen (en sık küçük hücreli akciğer, meme ve overyan tümörler), sebebi bilinmeyen nörolojik sendromu olan hastalarda ve bazen de sağlıklı bireylerde tespit edilmiştir[12]. Paraneoplastik antinöronal antikoların çeşitli hedefleri bulunmaktadır. Ya anti-Yo, anti-Hu gibi hem nükleer hem de sitoplazmik protein antijenlerini hedeflerler yada anti-Amphipsin gibi intrasellüler sinaptik proteinleri hedeflerler [13]. Antinöronal antikoların nörogelişimsel bozukluklarında patogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür [14, 15]. Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon tanısı için klinik pratikte en yaygın kullanılan markerlardan biri olan Anti-Yo (Anti-Purkinje antikoları) nöronal antikolarıyla, DEHB arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada; DEHB hastalarında anti-Purkinje hücre antikolarına karşı, kontrollerle karşılaştırıldığında,

bağışıklık sisteminde otoimmün sistemin rolünü düşündüren, anlamlı şekilde daha yüksek bir immünoreaktivite bulmuşlardır [16]. Yine başka bir çalışmada, DEHB'si olan çocuk hastalarda Anti-Yo antikoruyla, serum proinflatuar sitokin düzeyleri karşılaştırılmış. Sonuç olarak, Anti-Yo antikoru pozitif DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin belirgin ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir [17].

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerdeki lipid tabakasında peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır[18]. Beyin dokusu, yoğun lipid içeriği, yüksek oksijen tüketimi, nispeten düşük antioksidan seviyesi ve diğerlerine kıyasla diğer dokulardan daha fazla oksidatif strese duyarlıdır[19]. Oksidatif stres, hücrenin lipid, protein ve nükleik asit bileşenlerinde hasar meydana getirir. Oksidanlar, membran proteinleriyle etkileşime girerek enzimde defekte ve nörotransmitter transportunda bozulmaya, sonuç olarak psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturur[20]. Süperoksit dismutaz(SOD) ve glutatyon peroksidaz(GPx) insan vücudundaki başlıca antioksidan enzimlerdir [21]. 8-Hidroksi-2 Deoksiguanozin (8-OHdG) , DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede sık kullanılan bir marker olarak kullanılmaktadır[22]. Yetişkin DEHB hastalarında yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir [23, 24]. DEHB'li çocuklarda yapılan bir çalışmada 8-OHdG düzeylerinde değişiklik saptanmamışken[25], bir diğerinde azalma bulunmuştur [26]. Çalışmaya göre sadece DEHB olan ve davranış bozukluğuyla birlikte olan DEHB'nin patogenezinde oksidatif stresin anahtar rol alabileceği öne sürülmüş, bu nedenle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır[26]. Prenatal stresin ise(PN); çocuklarda bilişsel, davranışsal, fiziksel ve duygusal sorunların yanı sıra [27-29] otizm [30] ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu[31] ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prenatal stresin bilişsel, davranışsal ve psikososyal sonuçlara olan bu etkileri, çok sayıda sistemin kontrol merkezi olan fetal beynin yapısı ve işlevi üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır.

DEHB nörogelişimsel bir bozukluk olup, kalıtsal yatkınlığın yanı sıra, annenin gebeliği süresince (maternal etki) olan durumu da dahil olmak üzere çeşitli çevresel faktörler, hastalığın görünümünde belirgin bir etkiye sahiptir. Biz de yaptığımız bu çalışmada, DEHB etiyolojisinde maternal faktörlerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulması nedeniyle, DEHB tanılı çocukların annelerinde, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin oto-antikoru ve DNA hasarını araştırmayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu**

#### **2.1.1. Tanım**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB); dikkat süresi kısalığı/dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur [1]. DEHB tanısı koymak için DSM ve ICD ölçütleri kullanılmaktadır ve bu sınıflandırma sistemlerinde listelenen belirtiler eşdeğerdedir. DEHB’de Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM) olan DSM-5 te belirtiler dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere iki belirti grubu şeklinde yer alırken, ICD (International Classification of Diseases) ölçütlerine göre değerlendirirken belirtiler her 3 boyutta da (dikkat eksikliği, hiperaktivite, dürtüsellik) olmalıdır. DSM-5’te çocuk ve ergenlerde bu iki belirti grubunda yer alan 9 belirtiden en az 6 tanesi tanı koymak için gereklidir. 17 yaş üstü için ise DSM-5’te 6 madde yerine, 5 dikkat eksikliği veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtisini karşılamak, tanı için yeterlidir [32, 33].

Genelde DEHB belirtilerinin çoğu okul öncesi yaşta başlar, olguların %50 den fazlası 7 yaş öncesinde , %93 ü 12 yaş öncesinde, % 98 ide 16 yaş öncesinde başlamaktadır.

DEHB üç alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar; Bileşik, hiperaktivite/dürtüsellik ve dikkat eksikliği alt tipidir. DEHB tanısının konulabilmesi için dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri iki ya da daha fazla ortamda (ev, okul ya da iş) gözlenebilir olmalıdır. Her iki sınıflama sisteminde de belirtilerin en az 6 ay sürmesi ve çocuğun akademik, sosyal ya da okul dışı etkinliklerde gelişimsel düzeyine uygun işlevselliği bozuyor olması koşulları aranmaktadır.

#### **2.1.2. Tarihçe ve Tanı Ölçütleri**

“Dikkat Eksikliği” ilk doktor Melchior Adam Weikard tarafından 1775 yılında bahsedilmiştir. Dr. Weikard’ın o dönemde yazdığı kitabın bir bölümünde “dikkat eksikliği” konusunu ele almıştır [34]. Bunu takiben 1798 yılında İskoçyalı hekim Sir Alexander Crichton

Crichton, çocuklardaki dikkat problemlerini gündeme getirmiştir [35]. 1845'te Heinrich Hoffman, epilepsili olan bir çocukta dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite belirtileri sergileyen bir çocuk ile ebeveynlerinin tipik tepkilerinden bahsetmiş [36], 1902'de İngiliz pediyatrist S George Frederic Still, çocuklarda "ahlaki yetersizlik" isminde duygu düzenleme sorunları, hiperaktivite, dürtü kontrol sorunları ve konsantrasyon bozukluğunu içeren bir klinik tablodan söz etmiştir [37]. 1900'lu yıllarda influenza pandemisinden sonra Ensefalit Letarjika geçiren çocuklarda algısal bozukluklar ve davranış problemleri görüldüğü belirtilmiş ve bu durumdan 'Minimal Beyin Hasarı' olarak söz edilmeye başlanmış fakat zamanla vakaların çoğunda belirlenmiş bir beyin hasarı saptanamayan bu durumdan "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak bahsedilmiştir [38]. 1980'li yıllarda bu belirtilerin tespit edilmiş bir işlev bozukluğu olmaksızın da görülebileceği belirtilmiş, bu da dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun davranışsal biçimde tanımlanmasının başlangıcı olmuştur.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu sınıflama sistemlerine ilk kez Amerika psikiyatri Birliğinin 'Çocuklarda Hiperkinetik Sendrom' olarak tanımlamasından sonra DSM-II de girmiş hala da ICD'de kullanılan "Hiperkinetik Bozukluk" ismiyle adlandırılmaktadır. DSM-II de bu sendrom; hiperaktivite, dikkat kısalığı, kolay uyarılabilirlik tanımlanmıştır. DSM-III'te dikkat eksikliği bozukluğu; hiperaktiviteli, hiperaktivitesiz olarak olarak yeniden tanımlanmış, DSM III-R de ise 'Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' olarak günümüzde kullanılan ismini almış, tanı için 14 belirtiden 8 belirtinin olması şartına bağlanmıştır. DSM-IV-TR'de DEHB tanısı koyabilmek için, her biri 9 belirtiden oluşan dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak tanımlanan 2 alt gruptan en az birinden en az 6 belirtinin bulunması ve bu belirtilerin en az 6 aydır mevcut olması gerekir. Ayrıca 7 yaşından önce var olması, birden fazla ortamda görülmesi ve işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olması gerekmektedir. DSM-IV-TR'de DEHB'nin, dikkatsizliğin önde olduğu tip, hiperaktivite-impulsivitenin önde olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi de tanımlanmıştır.

DSM-5 ile DEHB tanısı 'nörogelişimsel bozukluklar' başlığı altında sınıflandırılmış ve tanı kriterlerinde bazı değişikliklere gidilmiştir. Bu değişikliklere göre hastalık belirtilerinin başlama yaşı kriteri 7 yaş yerine 12 yaş olarak değiştirilmiş, 17 yaş sonrası tanı için dikkat eksikliği veya hiperaktivite belirtilerinden en az 5'inin görülmesi ile DEHB tanısı konulabileceği belirtilmiştir. Ayrıca DSM-5'te, DEHB ve Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB)'nin eştanı olarak

konulabilmesi uygun hale getirilmiş ve DEHB'nin derecesini belirtmek için hafif, orta, ağır şeklinde "Şimdiki Şiddet" tanımı getirilmiştir (Tablo-1).

**Tablo-1:** DSM 5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri

**A-** A-1'de ve/veya A-2 'de belirtilen işlevler ve gelişimi etkileyen süregiden dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik örüntüsü

**1. Dikkatsizlik:** Aşağıda belirtilen semptomlardan  $\geq 6$  tanesinin gelişimsel düzeye uymayacak ve sosyal, akademik /mesleki etkinlikleri olumsuz etkileyecek biçimde en az 6 ay süre ile görülmesi

**Not:** Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın dışı vurumu değildir. 17 yaş ve daha büyük olanlarda en az beş belirti olması gerekir.

**a.** Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce hatalar yapar.

**b.** Çoğu kez, işlerine veya oyun aktivitelerine dikkatini vermekte güçlük çeker.

**c.** Çoğu kez, kendisiyle konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.

**d.** Çoğu kez, verilen görevleri sırası ile izlemekte güçlük çeker ve uğraştığı ödevi veya işi bitiremez.

**e.** Çoğu kez, görevlerini ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.

**f.** Çoğu kez, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır veya bu tür işleri sevmez.

**g.** Çoğu kez, işleri ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.

**h.** Çoğu kez, etrafındaki uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

**i.** Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanlıktır.

**2. Hiperaktivite ve Dürtüsellik:** Aşağıda belirtilen semptomlardan  $\geq 6$  tanesinin gelişimsel düzeye uymayacak ve sosyal, akademik /mesleki etkinlikleri olumsuz etkileyecek biçimde en az 6 ay süre ile görülmesi

**Not:** Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. 17 yaş ve daha büyük olanlarda en az beş belirti olması gerekir.

**a.** Çoğu kez, elleri ayakları kıpır kıpırdır veya oturduğu yerde kımıldayıp durur.

**b.** Çoğu kez, oturması beklenildiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.

**c.** Çoğu kez, uygun olmadığı halde etrafta koşturur veya bir yerlere tırmanır.

**e.** Çoğu kez, sessizce oynamakta veya eğlenmekte güçlük çeker.

**f.** Çoğu kez, sürekli hareket halindedir veya “motor takılmış” gibidir.

**g.** Çoğu kez aşırı konuşur.

**h.** Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını verir.

**i.** Çoğu kez, sırasını beklemekte güçlük çeker.

**j.** Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da faaliyetlerinde araya girer.

**B-** < 12 yaşından önce dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik- dürtüsellik dair bazı semptomların başlaması

**C-** Dikkatsizlik ve hiperaktivite – dürtüsellikğin pek çok semptomunun en az iki ortamda görülmesi.

**D-** Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ilişkin açık kanıtların bulunması.

**E-** Bu belirtilerin, yalnızca şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmaması ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanmaması.

Aşağıdakilerden hangisinin olduğunu belirtiniz.

**Bileşik görünüm:** Son altı ay içinde, hem A1(dikkatsizlik), hem de A2(hiperaktivite/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

**Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm:** Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (hiperaktivite/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

**Hiperaktivite/dürtüsellikğin baskın olduğu görünüm:** Son altı ay içinde, A2 (hiperaktivite/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

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

Şu anki şiddetini belirtiniz:

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

**Orta derecede:** Belirtiler ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir.

**Ağır:** Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluk olan DEHB epidemiyolojisi konusunda tüm dünyada birçok araştırma yapılmıştır ve birbirinden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Psikiyatri Birliği verilerine göre; DEHB okul çağı çocuklarının % 3-7 sinde görülmektedir [39]. Son yıllarda yapılan iki kapsamlı metaanaliz çalışmasında göre; 2007 yılında Polanczyk ve ark. tarafından DEHB nin tüm dünyadaki ortama prevalansının %5.29 olduğu [2], 2012 yılında ise Willcutt ve ark. tarafından % 5.9-7.1 olduğu gösterilmiştir [40].

Klinik olarak DEHB'nin erkeklerde kızlardan daha fazla olduğu bilinmektedir. DEHB sıklığı epidemiyolojik örnekleme erkek/kız 3/1 oranında iken, klinik olarak erkek/kız: 9/1 olarak bildirilmiştir ve bu farklılığının klinik başvuru sıklığının davranışsal semptomları daha çok olan erkeklerde daha fazla olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir [41]. Yapılan araştırmaların çoğunda DEHB dikkat eksikliği baskın tipin, en sık görülen alt tip olduğu, sonrasında daha sıklıkla sırasıyla kombine tip ve hiperaktivite-impulsivite baskın tipin izlediği saptanmıştır, erkeklerde daha sık DEHB kombine baskın tip görülürken, kızlarda DEHB dikkat eksikliği baskın tip görülmektedir [40]. Ülkemizde DEHB sıklığı konusunda en kapsamlı yapılan prevalans çalışmasında ilk yıl için DEHB prevalansı %13.3, ikinci yıl için %12.5, üçüncü yıl için % 12.2, dördüncü yıl için %12.9 saptanmış, 4 yılın DEHB ortalama prevalansı %12.7 bulunmuştur [42].

Son yıllarda erişkinleri de içeren epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10 ülkede yapılan ve 18-44 yaş çalışan kesimi kapsayan epidemiyolojik çalışmada, çocukluk çağında DEHB tanısı almış bireylerin % 50 sinin erişkin dönemde de bu tanıyı aldıkları bildirilmiştir [3] ve bu yaş grubunun % 3.4 ü DEHB tanısı almıştır [43]. Erişkinlerde yapılan bir metaanalizde ise DEHB prevalansı %2.5 olarak tespit edilmiştir [44]. Yaşla birlikte azalmanın en çok DEHB nin hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinde olduğu, dikkat eksikliği ve işlevsellik alanlarında ise daha az belirgin olduğu gözlenmektedir [45].

### 2.1.4. Etyolojisi

DEHB etyopatogenezinde genetik, nöroanatomik, nörofizyolojik, nörokimyasal ve çevresel faktörlerin rolünün olduğu düşünüldüğü, nedeni tam olarak aydınlatılamayan nörobiyolojik bir bozukluktur.

#### **2.1.4.1. Genetik faktörler**

DEHB etyolojisinde en temel rolü genetik etkenlerin oynadığı düşünülmektedir. Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, gen çalışmaları DEHB'nin güçlü bir genetik geçişe sahip olduğunu desteklemektedir. Bu alanda yapılmış ikiz çalışmaları genetik geçişin %76 civarında bildirmektedir [46]. Aile çalışmalarında ise DEHB li çocukların hem ailelerinde hem de kardeşlerinde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında riskin 2-8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [47].

Moleküler genetik çalışmaları dopaminerjik ve noradrenerjik sistem üzerinde yoğunlaşmıştır. DEHB etyolojisinde en çok üzerinde durulan genler, dopaminerjik: DRD4, DRD5, DAT1, COMT; noradrenerjik: DBH(dopamin beta hidroksilaz enzim), ADRA2A; serotonerjik; HTR1B( serotonerjik reseptör), 5-HTT, 5HTR2A, santral sinir sistemi gelişim odaklarında SNAP-25 (synaptosomal-assosiated protein-25 KDA), BDNF genleridir [45]. Bu aday genlerden özellikle DAT1 ve DRD4 in yüksek etki boyutuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bağlantı çalışmalarında; ailenin hem DEHB olan hem de olmayan bireylerde DNA işaretlerine bakılarak 5p13, 6q, 7p, 11q, 12q ve 17p DEHB ile bağlantılı bulunmuştur [48]. Bu yeni bağlantı bulguları hücre bölünmesi, hücre yapışması, nöronal migrasyon, nöronal plastisite ile ilişkisi var mı diye düşündürmüştür, ancak anlamlı düzeyde bir sonuca ulaşamamıştır.

Sonuç olarak DEHB genetiği çalışmaları, çevresel faktörlere ek olarak birçok genin genetik yatkınlıktan sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, DEHB'nin ortaya çıkışı; hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan hangilerinin hastalığa katkı sağladığına, bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir [49].

#### **2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler**

DEHB 'nin nörokimyasal etyolojisinde dopaminerjik ve indirekt olarak olarak noradrenerjik sistemin sistemin üzerinde durmuşlar ve katekolaminerjik işlev bozukluğunun hastalık oluşumunda rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yürütücü işlevler gibi prefrontal korteks işlevleri için bu bölgedeki dopamin ve dopaminden sentezlenen noradrenalin düzeylerinin uygun düzeyde olması gerekmektedir. DEHB'deki azalmış DA ve NA düzeyleri, bu nörotransmitterlerin taşıyıcı sistemlerinin işlevindeki bozulmadan ileri gelmektedir ve stimulanların da DEHB

tedavisinde etkili olması; nörotransmitter düzeyindeki bu bozukluğun öncelikli olarak katekolaminerjik kaynaklı olduğunu düşündürmektedir [50].

#### **2.1.4.3. Nöroanatomik Faktörler**

Yapılan uzun süreli Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) takip çalışmaları, DEHB li bireylerde beyin hacminin küçüldüğünü, özellikle frontal lob, serebellum, korpus kallosumun bazı bölümleri ve bazal gangliyanın aynı yaş grubu DEHB si olmayan bireylerden daha küçük olduğunu bildirmiştir. Bu hacim küçüklüğünün pubertede aynen devam ettiği ve olgunlaşmanın olmadığı yaşlılarını yakalayamadığı belirtilmiştir [51]. DEHB'lilerin kardeşlerini kapsayan araştırmalar, kardeşlerinde de daha küçük bir beyine genetik yatkınlık olduğunu ve bundan serebellumun da etkilendiğini ortaya koymuştur [52]. Bazal gangliyanın hacim küçüklüğü DEHB'si olmayan aile bireylerinde görülürken, serebellumdaki hacim azalmasının sadece DEHB'li bireylerde görülmesi, DEHB ile serebellum arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [6].

11 fMRI (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme) çalışmasının metaanalizinde, psikostimulan ilaç tedavisi almamış DEHB'lilerde sağ dorsolateral prefrontal kortekste aktivasyonda azalma olduğu ancak uzun süreli psikostimulan (PSM) ilaçları kullanan grupta aktivasyonun kontrol grubuna kıyasla normal olduğu bildirilmiştir [53].

Prefrontal korteksin DEHB'deki önemi pek çok çalışmada saptanmış ve bu bölgenin duyuşsal mesaj alma, hareketleri kontrol etme, hafıza ile ilgili işlemler, karar verme, hareketleri kontrol etme ve hayati beden işlevlerini sabit tutma gibi pek çok alanda beyinin idari kısmı olarak görev yaptığı bildirilmiştir [51]. Bush ve arkadaşları tarafından yapılan bir işlevsel beyin görüntüleme çalışmasında ise prefrontal korteks, striatum ve serebellar kortekste azalmış kan akımı ve metabolik hız saptanmıştır [54].

#### **2.1.4.4. Nöropsikolojik ve Nörofizyolojik Veriler**

Son yıllarda DEHB hakkında 'yürütücü işlev bozukluğu' kuramı ortaya atılmış, Barkley tarafından 1997 de yürütücü işlevlerin; inhibisyon, kurulumu değiştirme (set shifting), akıcılık (fluency), planlama, çalışan bellek olarak 5 boyutta tanımlanmış, DEHB de yürütücü işlev bozukluklarında temelin 'inhibisyonunda bozukluk' olduğunu savunmuştur [55]. Yürütücü işlevlerde

bozukluk, klinik tablonun önemli bir kısmını açıklasa da nöropsikolojik testler aracılığıyla DEHB'yi diğer psikiyatrik bozukluklardan ayırmak güçtür. EEG çalışmalarında; DEHB'lilerde normallerden bazı farklılıklar olduğu vurgulanmaktadır. DEHB'de theta dalgalarında artış, alfa ve beta dalgalarında azalma görüldüğü bildirilmektedir. Psikostimulan ilaçların theta ve beta dalgalarının normalize ettiğini ve EEG paterninde değişimin tedaviye yanıtın prediktörü olabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır [56].

#### **2.1.4.5. Çevresel Risk Faktörleri**

Birçok çalışmada prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri DEHB ile ilişkili bulunmuştur. Ailede DEHB öyküsü, yetersiz anne eğitimi, ileri anne yaşı, sosyal problemler, ebeveynin sigara ve alkol kullanımı, hamilelikte enfeksiyon, annede kaygı stres, düşük doğum ağırlığı ve neonatal komplikasyonlar, ebeveyn stresi ve ebeveynlik tarzı, erken duygusal yoksunluk, ayrılıklar ve evlat edinme, ebeveynin antisosyal davranışları, erken doğum, düşük doğum tartısı, genç yaşta anne olma, hamilelikte düşük folik asit düzeyi ve sigaraya maruz kalma, parçalanmış aile, genç yaşta anne olma, anne depresyonu gibi faktörlerin DEHB ile ilişkili risk faktörleri olduğu belirtilmiştir [57-60].

#### **2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme**

DEHB tanısı, aile ve çocuk ile görüşüp psikiyatrik muayene, ebeveyn ve öğretmenlerden bilgi alma ve bazı yardımcı ölçek ve testleri kullanarak karar verilerek konulan klinik bir tanıdır ve DEHB'de görülen klinik özellikler sınıflama sistemlerinde de görüldüğü gibi iki boyutta incelenmektedir; Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite-Dürtüsellik [51].

Bu bireylerde sıklıkla konsantre olamama veya dikkatin kısa süreli oluşu veya çabuk dağılması vardır, aileler tarafından sıklıkla sevdikleri işlere ve genellikle gerekli olmayan işlere (bilgisayar oyunları) aşırı odaklanma (overfocus) sık belirtilir. Bu çocuklar detaylara dikkat etmekte zorluk çeker, çok fazla dikkatsizlik hatası yapar, zorunlu bir etkinliğe (iş, okul) dikkatlerini vermekte güçlük çekerler, başladıkları etkinlikleri bitirmekte zorlanırlar, dikkatleri hızlı dağılır, dikkatlerini odaklanmaları gereken noktalara yönlendirememektedir ve çok unutkan olarak bilinirler. Bu bireylerde genellikle sürekli kıpır kıpır olma, ellerini-ayaklarını oynatma, gezinme veya hareket etme isteği, uzun süre yerinde oturamama ve çok konuşma belirtileri vardır



ve gerek sözel, gerek davranışsal dürtüsellik ( başkalarının sözünü kesme, düşünmeden konuşma, başkalarının işine karışma) sık görülür.

Farklı yaşam evrelerinde belirtiler kısmi değişimler ve gelişmeler göstermektedir. Okul öncesi dönemde DEHB'ye özgü belirtiler görülmeye başlar; bu grupta huysuzluk, gerginlik, engellenmeye karşı tolerans azlığı, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik sık kaza geçirme, uyku bozuklukları, öfke patlamaları, kreşte veya anasınıfında kurallara uymakta zorluk, sık gezme, zorlayıcı davranışlar, etkinliklere odaklanamama sık görülmektedir. Okul çağı dönemi ise ilk psikiyatrik başvurunun en sık görüldüğü dönemdir. Olguların çoğunda okulun başlamasıyla birlikte ders sırasında gezinme, sırada bekleyememe, yanındaki arkadaşını konuşurma, dersi dinlemekte güçlük, öğrenmede zorluk, ödev yaparken ebeveyne ihtiyaç duyma, sık eşya kaybetme görülür ve bu dönemde sıklıkla davranışsal sorunlar da eşlik etmektedir.

Ergenlikte de DEHB belirtilerinin büyük oranda devam ettiği ve bunlara yeni problemler eklendiği bilinmektedir. Bu dönemde motor hiperaktivite pek çok olguda azalmaktadır ve aşırı hareketlilik yerini içsel huzursuzluğa bırakmakta, dürtüsellikte ergenlikle birlikte artış gözlenebilmektedir. Çocukluk çağında konan DEHB tanısı, ergenlikte tanının devam etmesinden bağımsız olarak düşük akademik başarı, eğitim sisteminden erken kopma, düşük mesleki kazanım ile ilişkilidir [61]. Ergen DEHB'lilerde öfke patlamaları, engellenmeye karşı toleransızlık, çabuk provake olma, hızlı araba kullanımı ve trafik kazaları sık görülür [62]. Madde kullanımı, sigara kullanımı ve alkol kullanımı tedavi olmayan ergenlerde, genel nüfustan çok daha yüksek oranda olup, daha erken yaşta başlamaktadır [63].

Çocuklukta DEHB tanısı almış bireylerin en az % 50 sinin yetişkinlikte de bu tanıyı aldığı bildirilmiştir[3]. Erişkinlikte dikkatsizlik nedeniyle bu bireylerde unutkanlık, dalgınlık, dinleyememe, karar verme güçlüğü, planlama becerisi eksikliği, her işi erteleme, bir işi zamanında bitirememesi gibi belirtiler görülür, hiperaktivite ise içsel huzursuzluk, gerginlik, rahatlayamama, çok konuşma, aşırı spor yapma şeklinde kendini belli eder. Dürtüsellikleri nedeniyle sık trafik kazası, kuralları ihlal etme, sık partner ve iş değiştirme, uygunsuz cinsel deneyimlere, madde ve alkol kullanımına yönelme sık rastlanır. Çalışmalar erişkin DEHB'lilerde normal kontrollerle göre daha fazla hamilelik ve seksüel yolla bulaşan hastalık, tutuklanma, boşanma ve tedavi edilmemiş grupta daha fazla komorbidite olduğunu ortaya koymuştur [43].

DEHB tanısı klinik bir tanıdır, hastadan alınan öykü ve yapılan psikiyatrik muayene sonucunda konular fakat belirtilerin şiddetinin ölçülmesi, zihinsel gelişim düzeyinin saptanması ve akademik sorunların belirlenmesi amacı ile bazı ölçek ve testler uygulanabilir [64]. Psikometrik değerlendirmede kullanılan ölçekler; DEHB tanısı koydurmaz ya da ayırıcı tanı yaptırmaz, DEHB'nin belirtilerinin şiddetini belirlemek ve hastanın tedaviye yanıtını takip etmek açısından önemli bilgiler verir. Ülkemizde kullanılan değerlendirme ölçeklerinden bazıları; Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozukluğu Belirtilerinin Okul Öncesi Dönem Tarama ve Değerlendirme Ölçeği[65], Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form(CADÖ-48) ve Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Kısa Form(CÖDÖ-28), Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Yenilenmiş: Uzun Formu (Türkçe) (CADÖ-Y:U) [66], Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Yenilenmiş: Uzun Formu-Türkçe (CÖDÖ-Y:U) [67], Turgay DSM-4 Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği (T-Dsm-IV-Ö) [68] dir.

DEHB'nin değerlendirilmesinde yarı yapılandırılmış görüşme teknikleri de kullanılmaktadır. Ülkemizde geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olan "Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam boyu Şekli", (ÇDŞG-ŞY-T, KSADS-PL) yarı yapılandırılmış bir görüşmedir ve hem DEHB tanısı hem de komorbid durumlarının aydınlatılması için kullanılabilir [69]. Ayrıca, yürütücü işlevleri değerlendirmek için de Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop, İşaretleme Testi, Sürekli Performans Testi gibi nöropsikolojik testler kullanılabilir [70].

DEHB olan çocuk ve ergenlerin mutlaka genel sağlık durumunun da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu hem DEHB bulgularını taklit eden bir bozukluğun bulunup bulunulmamasının belirlenmesi, hem eşlik eden nörolojik bir bozukluğun tanınması açısından önemlidir. Klinik olarak şüphelenilen olgularda tıbbi incelemelerin yapılması, gerekirse çocuk nörolojisi konsültasyonu istenmesi uygundur.

#### **2.1.6. Ayırıcı Tanı**

DEHB' deki belirtiler pek çok psikiyatrik hastalığın 'özgün' olmayan belirtileridir, bu nedenle DEHB'nin birçok psikiyatrik bozuklukla karışma ya da birçok psikiyatrik hastalığa eşlik etme olasılığı yüksektir.

İşitme ve görme kusuru, kurşun zehirlenmesi, tiroid hastalıkları, uyku bozuklukları (Obstruktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu gibi), ilaç etkileri ve madde kullanım bozukluklarının yer aldığı tıbbi durumların DEHB'yi taklit edebileceği ya da DEHB ile birliktelik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumlara ait belirtiler ilaçlara ya da hastalığın seyrine göre dalgalı bir seyir gösterirken, DEHB devamlı ve yaygın bir tablodur [71].

DEHB'nin ayırıcı tanısında; anksiyete bozuklukları, majör depresyon, bipolar bozukluk, duygudurum düzenleyememe bozukluğu gibi duygudurum bozuklukları, özel öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, kişilik bozuklukları, madde kullanım bozukluğu gibi bozukluklar gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra gelişimsel döneme uygun hareketlilik, çevre, okul ve aile ilgili sorunları da göz önünde bulundurulmalıdır [72].

### **2.1.7. Komorbidite**

DEHB'de komorbidite oldukça sık olarak görülmekte ve vakaların %67'sinde en az bir eşlik eden ruhsal ya da nörogelişimsel bozukluk görülmektedir [73]. DEHB'ye en sık eşlik eden bozukluklar; KOKGB (%45-84), Davranım Bozukluğu (%15-56), Anksiyete Bozuklukları (%25-50), Depresyon (%30), Yıkıcı Duygudurum Bozukluğu ve Bipolar Bozukluk (%0-30), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (%5-6), tik bozuklukları(%10) ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)'tur[74]. Ayrıca öğrenme bozuklukları, uyku bozuklukları ve sosyal problemler de DEHB'li çocuklarda sık görülmektedir [75]. Bu alanda yapılmış en geniş katılımlı araştırmaya göre, DEHB tanılı 4-7 yaş arası çocuk ve ergenlerde komorbid psikiyatrik durumlar değerlendirilmiş, bu çalışmanın sonucuna göre; olguların %52'sinde en az bir psikiyatrik olduğu, en sık rastlanan komorbid durumun davranım bozukluğu (%16.5 ), özgül gelişim ve dil bozukluğu (%15.4), otizm spektrum bozukluğu (%12), zihinsel yetersizlik (%7.9) olduğu tespit edilmiştir [76]. Yaş dilimlerine göre bakıldığında; erken çocukluk çağında tepkisel bağlanma bozukluğu, otizm ve zihinsel yetersizlik en sık komorbid durumlar iken, çocuklukta ve erken ergenlikte, kaygı bozuklukları, tik bozukluğu, davranım bozukluğu ve geç ergenlikte de madde kullanım bozukluğu, psikoz ve şizofrenin sık olduğu bulunmuştur [76]. Cinsiyet olarak komorbiditeye bakıldığında; kadınlarda kaygı bozukluğu, depresyon, yeme bozukluğu daha sık görülürken, erkeklerde ise otizm, tik bozukluğu ve gelişimsel sorunlar daha fazla görülmüştür [76].

Ülkemizde ise 1000 olgunun değerlendirerek yapıldığı bir çalışmada olguların %41,3'ün bir, %12'sinde iki ve %30'unda en az üç komorbidite bulunduğunu ve yine en sık komorbiditelerin sırayla karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve kaygı bozuklukları olduğunu bildirmişlerdir[77]. Erişkin DEHB lilerle yapılan bir çalışmada ise kadınlarda DEHB'e, duygudurum bozukluğu (%61), anksiyete bozukluğu(%32), yeme bozukluğu(%16), madde kötüye kullanımının(%29) eşlik ettiği bildirilmiştir [78]. Erkeklerde ise en sık komorbid durumun %49 ile duygudurum bozukluğu olduğu ve bunu %45 ile madde kötüye kullanımının takip ettiği görülmüştür [78].

### **2.1.8. Gidiş ve Sonlanım**

DEHB ergenlikte %60-85, erişkinlikte ise %40-60 oranında devam etmektedir. Kısmi remisyon dışlandığı takdir de bile; DEHB'nin %50 oranında yetişkinliğe dek sürdüğü gösterilmiştir [43]. DEHB de gidişatı ve yetişkin çağını inceleyen çalışmalar 'psikososyal işlevsellik'ten bahsederken, genellikle suç işleme, madde kullanımı, ek psikiyatrik bozukluklar, arkadaş ilişkileri, eğitimsel başarı, iş başarısı, işe devam etme gibi verileri inceleyerek psikososyal işlevlerden söz etmektedirler [51]. Bu boyuttan bakıldığında çocukken DEHB tanısı alanların %'10 nun erişkinlikte suç işlediği [79], hapiste olan suçlu grupta DEHB oranının %60 olduğu[80], ortalama üçte birinde madde kullanımının olduğu, %66-77'sinde psikiyatrik komorbidite olduğu [81], eğitim düzeylerinin beklenen ortalamadan düşük olduğu, iş başarıları ve verimliliklerinin sıklıkla potansiyellerinin altında olduğu gösterilmiştir. DEHB belirtilerinin kalıcılığının prediktörleri olarak; maternal psikopatolojiye maruz kalma, psikiyatrik komorbiditenin olması ve işlevsellikte ciddi bozulma olarak belirlenmiştir [82].

DEHB'nin uzun süreli gidişatını inceleyen 351 çalışmayı içeren sistematik biçimde gözden geçirip analizini yaptıkları derlemesinde; DEHB tedavisinin %100'ünde tedavinin araba kullanmada ve obezite üzerinde olumlu etkisinin olduğu, %90'ında tedavinin benlik saygısına olumlu katkısı olduğunu, %83'ünde sosyal işlevlerde olumlu etkisi olduğunu, %'71 inde akademik hayatı olumlu etkilediği, %50'sinde antisosyal davranışlarda olumlu etkisi olduğu ve %33'ünde mesleki olarak olumlu etkilerde bulunduğu saptanmıştır [83].

Sonuç olarak tedavisiz bırakılan DEHB'lilerde gidiş iyi değildir, tedavi edilen grupta bile işlevsellik tam iyi olmayabilir, olgularda 14 yaş ve daha büyük yaşlara kadar hiperaktivite-dürtüsellik şiddetinde doğal bir azalma görülmektedir.

### **2.1.9. Tedavi**

DEHB, kronik seyri olan, yaşamın pek çok alanını etkileyen ve pek çok ek davranışsal ve psikiyatrik komorbidite ile seyreden klinik bir durum olduğundan çok boyutlu tedavi yaklaşımı gerekmektedir. DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi, davranışçı yaklaşımlar, okul temelli girişimler, bakım veren eğitimi veya bu yaklaşımlar bileşik şekilde uygulanmaktadır[56]. Günümüze kadar en çok bilimsel araştırmanın yapıldığı ve etkinliği en çok kanıtlanmış tedaviler, psikofarmakolojik tedavilerdir. DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi, psikososyal yaklaşımlara göre daha etkindir[84].

#### **2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi**

Günümüzde DEHB'nin farmakolojik tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olan psikostimülan ve non-stimülan ilaçlar olmak üzere 2 grup ilaç kullanılır. DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar, FDA tarafından 6 yaş ve üzeri için onaylanmış metilfenidat, atomoksetin ve 3 yaş ve üzeri için onaylanan fakat Türkiye'de bulunmayan Dekstroamfetamin'dir

##### **2.1.9.1.1. Psikostimulanlar**

1930'lu yıllardan itibaren DEHB tedavisi için kullanılan ilaç grubudur. Yapılan çalışmalarda PSM ile çocukların dikkatinde %75, sınıftaki davranışlarında %90 ve bilişsel işlevlerde %50 iyileşme olduğu gösterilmiştir [85].

Klinikte kullanılan ama henüz ülkemizde bulunmayan amfetamin grubu ilaçlar; dekstroamfetamin sülfat (Dexedrine), Adderal (amfetamin ve dekstroamfetamin), Vyvanse (lisdekstamfetamin)dir. Amfetaminler merkezi sinir sisteminde(MSS) dopamin ve noradrenalin seviyesinin hem geri alımını engelleyerek, hem de sinaptozomların boşaltılması yoluyla dopaminin salınımını arttırarak merkezi sinir sistemi stimulanı olarak işlev görür ve DEHB belirtilerinin kontrol altına alınmasını sağlar [86]. MPH ise yalnızca DA ve NA gerialımını

engellyerek etkisini gösterir [86]. Ülkemizde MPH içeren Ritalin (kısa etkili), Concerta (uzun etkili) ve Medikinet retard (uzun etkili) preparatları bulunmaktadır. Kısa etkili form genelde günde 2-3 doz 0,3-1,5 mg/kg/gün, çocuk ve ergende optimal doz 10-60mg/gün ve günde 2-4 kez olacak şekilde; uzun etkili form ise günde tek doz olarak 0,4-1,8 mg/kg/gün, optimal doz 18-72 mg/gün olacak şekilde şeklinde kullanılır. Metilfenidat plazma proteinlerine bağlanmadığından hızlı metabolize edilir ve %90 oranında idrarla atılır [87].

Okul çağı çocuklar, ergenler ve yetişkinlerle yapılan çalışmalarda MPH'nin etki büyüklüğü 0,9 (uzun etkili metilfenidat formları ile 0.95 (%95 güven aralığı: 0.85-1.1), kısa etkili metilfenidat formları ile 0.99 (%95 güven aralığı:0.88-1.1) olarak bulunmuştur[88]. En sık bildirilen yan etkileri uykusuzluk, iştah kaybı, karın ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı ve baş dönmesi, taşikardi gibi şikâyetler iken, daha az sıklıkta kaygı, huzursuzluk, emosyonel labilite, tikler görülebilir. Bu yan etkilerin çoğu düzenli kullanımı birlikte ilk bir-iki haftadan sonra azalır ve gerektiğinde doz azaltılması veya kesilmesi ile tamamen kaybolur[87]. Ani ölüm, karaciğer yetmezliği, epileptik nöbetler gibi durumlar çok nadir görülmektedir ve bu durumların ilaçla ilişkili olup olmadığı konusunda net bir sonuca varılamamıştır [89].

#### **2.1.9.1.2. Stimulan Dışı İlaçlar**

ATX (Atomoksetin) 2002 yılında 6 yaş üstü DEHB tanısı alan çocuklarda kullanılan FDA tarafından onaylanan ilk stimulan-olmayan ilaçtır. Selektif ve etkin bir pre-sinaptik noradrenalin taşıyıcısı inhibitörü olup, çok zayıf düzeyde 5-HT ve DA alımına affinitesi vardır. Prefrontal kortekste dopaminin geri alımı da esas olarak NET üzerinden olduğundan, bu bölgede dopamin düzeyini artırır, ancak subkortikal dopamin artışına neden olmaz[90]. Kullanım dozları 0,5-1,8 mg/kg/gün' olup, günde tek doz, tolere edilemeyen durumlarda 2 doz şeklinde günlük doz bölünerek verilebilir, etki ilk haftanın sonunda görülür ve birinci ayın sonunda yanıt alınmaya başlanır. ATX nin etki büyüklüğü 0.7 civarındadır [91]. ATX nin hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite belirtilerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır [92]. Atomoksetine bağlı en sık görülen yan etkiler; iştahsızlık, sedasyon, ağız kuruluğu, mide bulantısı, terleme, uykusuzluk, çarpıntı, taşikardi, kan basıncında artıştır, ayrıca kardiyak sorunu olanlarda önerilmemekte, glokomu olanlarda kontrendikedir [51].

Guanfasin ve Klonidinin yavaş salımlı formları, 6 yaş üstü çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde yalnız başlarına veya stimulanlarla birlikte kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir metaanaliz çalışması, klonidin ve guanfasinin DEHB'nin her iki boyut belirtisinde ve karşı gelme davranışlarını azaltmada plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir [93]. Alfa-2 agonistlerinin uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk ve sedasyon gibi sık görülebilen yan etkileri genelde geçici olsa da daha seyrek olarak görülebilen tansiyon ve nabızdaki düşmeler daha uzun süreli devam edebilir [94].

Bupropion, NA ve DA geri alımını engelleyerek etki eder ve kimyasal yapısı psikostimulanlara benzemektedir. Çalışmalar daha çok yetişkinlerle ilgilidir, nikotin bağımlılığı ve DEHB de plaseboya üstünlüğü vurgulanmaktadır ancak meta-analiz çalışmaları MPH kadar etkin olmadığını saptamıştır [95]. Bazı eski randomize kontrollü çalışmalar; imipramin ve desipramin gibi trisiklik antidepresanların(TSA) DEHB tedavisindeki etkinliklerinin dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi DEHB nin çekirdek semptomları üzerine etkili olmadığı daha çok davranış sorunları üzerine olduğunu bildirmiştir [96].

Venlafaksin de hem serotonin hem norepinefrin geri alımını inhibe ederek etki gösteren antidepresan bir ilaçtır ve DEHB de kullanımına dair kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bir metaanaliz çalışmasında; kontrollü çalışmalardan birinde MPH'ye yakın etkinlik, diğerinde daha az etkinlik bildirilmektedir [97]. Narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinilinde DEHB tedavisinde etkili olduğunu bazı randomize kontrollü çalışmalar ortaya koymuştur [51]. Ayrıca atipik antipsikotiklerin DEHB'deki dürtüsellik ve hiperaktivite üzerine olumlu etkileri bilinmektedir ve agresyon eşlik eden olgularda sıklıkla kullanılmaktadır.

### **2.1.9.2. İlaç Dışı Tedaviler**

DEHB tedavisinde etkinliği en fazla gösterilmiş tedavi biçimi farmakolojik tedaviler olmasına rağmen hastaların %20-30'unda yanıt alınamamaktadır, bu grubun birçoğunda psikoterapötik-eğitsel desteğe ihtiyaç vardır. Bu müdahaleler arasında davranışçı tedaviler, ebeveyn eğitim programları, okulda davranışçı yaklaşımlar, eğitsel destek, motor kontrol için eğitim ve spor programları yer alır [51].

İlaç tedavileriyle kombine edilen psikososyal girişimlerin gerek hastalığın semptomları gerekse ilaç dozunun daha az kullanımı sağlaması ve ek ilişki, okul, aile sorunları, duyu regülasyonu, hatta yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir[98].

## **2.2. Serebellum ve DEHB**

Serebellum, posterior fossada, ortada vermis ve her iki tarafta hemisferleri olan, yetişkin insan beyninin sadece yaklaşık %10 ağırlığında olan ve bununla birlikte, dört kat fazla serebral nöron içeren santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Temel olarak; yosunlu lifler ve tırmanıcı lifler; serebelluma, superior, orta ve inferior serebellar pedunküller aracılığıyla eksitator girdiler sağlar. Yosunlu lifler granül hücreleri ile sinapslar oluşturur, tırmanıcı lifler ise Purkinje hücreleri ile sinaps yapar. Her iki lif de derin serebellar çekirdeklere kollateraller gönderir. Granül hücreler, paralel lifler yoluyla Purkinje hücreleriyle sinaps oluştururlar. Purkinje hücrelerinden çıkan inhibitör uyarılar, vestibüler çekirdeği ve derin serebellar çekirdekleri innerve eder. Bu, serebellumun ana çıktısını oluşturur ve hedefleri üzerinde uyarıcı sinapslar yapar [99].

Serebellum, serebral korteks ile zengin bir şekilde bağlantılıdır, sadece motor becerileri değil, aynı zamanda duyuşsal ve bilişsel süreçleri de destekleyen bir dizi kapalı döngü oluşturur [100]. Farklı serebellar bölgeler; ekstremite hareketlerinin istemli kontrolü, oküler motor kontrol, denge, yürüme, yürütücü işlevlerde dâhil birçok bilişsel süreçte önemli rollere sahiptir [101]. Serebellum ön lobunun yaralanmaları, daha çok dismetri, ataksi ve disdiadokinoz gibi sensorimotor fonksiyonların kaybına yol açarken; posterior lob yaralanmaları daha sıklıkla bilişsel dismetri ve serebellar bilişsel affektif sendrom (CCAS) gibi bilişsel ve duyuşsal regülasyonda bozulmalara neden olur [9]. Çeşitli araştırma dizileri, serebellumun dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda santral sinir sisteminin bir parçası olarak, kilit rol oynadığını göstermektedir. Birincisi; Serebellum, çalışma belleği, yanıt inhibisyonu, dikkat kayması, ödül ve zamansal bilginin işlenmesi dahil olmak üzere DEHB ile ilgili birçok bilişsel fonksiyonun altında yatan sinirsel devrelerin temel bir bileşenidir [102-105]. İkincisi; fMRI çalışmaları, DEHB'de serebellumun ilişkisi ile ilgili doğrudan kanıt sağlamaktadır. fMRI çalışmalarının meta-analizi; DEHB'nin, zamansal olayların öngörülmesini içeren görevler sırasında, inferior parietal lobüller (zamansal bilgiye dikkat ile ilgili alan) ve lateral inferior prefrontal korteks bölgeleri (zamansal öngörü ve planlama) ile birlikte sol orta hat serebellumun hipoaktivasyonu ile ilişkili olduğunu



göstermiştir[53]. Ayrıca DEHB’de yetersiz yanıt inhibisyonun ve çalışma belleğini bozulduğu vurgulamakta ve her ikisi de serebellar hipoaktivasyon ile ilişkilendirilmektedir [106-108].

Serebellum ve korteks arasında yapısal ve fonksiyonel bağlantıların bozulduğuna dair de kanıtlar vardır. Bir metaanaliz; DEHB’de sol serebellumda beyaz cevher yollarında mikroyapısal anomalilerin olduğuna işaret etmektedir [109]. Beynin intrinsik fonksiyonel bağlantıları ile ilgili çalışmalar (dinlenme durumundaki fonksiyonel görüntüleme verileri kullanılarak); serebellum ve çoklu kortikal bölgeler arasındaki bağlantı anomalilerini açıklamaktadır [110]. DEHB’deki, yapısal ve fonksiyonel bağlantıdaki bu tür anomalilerin gösterilmesi, gelişimsel bir bağlantı bozukluğu olduğu yönündeki önerilere yol açmıştır [111].

Son olarak, nöroanatomik görüntüleme çalışmaları genellikle, tipik olarak gelişmekte olan çocuklarla karşılaştırıldığında, DEHB olanlarda özellikle posterior serebellum hacminde (lobüller VIII – X) azalma olduğunu [112, 113] ve posterior serebellar volümdeki bu azalmanın hastalığın belirti şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmektedir [114]. Başka bir çalışmada tipik olarak gelişmekte olan kardeşlerle karşılaştırıldığında, sadece DEHB’si olan bireylerde sağ serebellar hacimlerde azalma olduğunu gösterirken; prefrontal bölgeler, hem DEHB’si olan hem de tipik olarak gelişen kardeşlerde değişiklik göstermiştir [115]. Metilfenidat tedavisi alan hastalarda serebellar hacimler tedavi edilmeyen hastalardaki hacimlerden anlamlı ölçüde daha büyük bulunmuştur [116]. Diğer çalışmalar; bu anatomik değişiklikleri, DEHB belirti şiddeti ile korele ederek, hacim kaybına yol açan posterior ve superior vermisde daha fazla saptamışlardır [7, 114, 117]. Nöroanatomik çalışmalarla ilgili bulgular, serebellumun DEHB deki rolünü desteklemesinin yanı sıra DEHB de en çok etkilenen serebellar bölgeler üzerinde bir fikir birliği olmadığını göstermektedir. Bu durum, kısmen, küçük örneklem büyüklüklerini ve komorbid bozukluk oranlarını, cinsiyet dağılımını, psikostimulan tedavisi alan çocukların oranı ve serebellar ölçümde çeşitli yaklaşımlar gibi faktörlerdeki farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Shaw ve ark. 2018 yılında yaptıkları 1645 DEHB li çocuğu içeren DEHB de serebellumun gelişimini takip ettikleri uzunlamasına multikohort çalışmalarında; serebellar beyaz cevherin büyümesinde tanısal farklılıklar bulmuşlardır. Cinsiyet, zekâ, komorbidite ve psikostimulan ilaç kullanımı da dikkate alınarak elde edilen bulgularda DEHB’de erken çocukluk döneminde daha yavaş sol beyaz cevher büyümesi olduğunu, geç çocuklukta ise daha hızlı bir büyüme izlediğini bulmuşlardır. Yazarlar bu bulguları DEHB’nin, kortikoserebellar beyaz cevher yollarının gelişmesiyle oluşan beyin yapısal

bağlantılarının bir bozukluğu olduğu görüşüyle tutarlılık gösterdiği şeklinde yorumlamışlardır [118].

### 2.3. İmmun sistem bozukluğu ve DEHB

DEHB'de serebellum disfonksiyonu iyi belgelenmiş olmasına rağmen, mümkün disfonksiyonun nedenleri ve bu nedenlerle nöroinflamasyonun rolü henüz aydınlatılamamıştır [119-121]. İnflamatuvar mekanizmaların, nöropsikiyatrik bozuklukların fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli mekanizmalar ile ilişkili olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Bunlar arasında glial aktivasyon [122], nöronal hasar ve dejenerasyon [123], artmış oksidatif stres [124], azalmış nörotropik destek[125], değişmiş nörotransmitter metabolizması [126] ve kan-beyin bariyerinde bozulma[127] vardır. DEHB için, inflamatuvar mekanizmaların rolünü destekleyen kanıtlar 3 ana çizgiden gelmektedir; DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla güçlü bir komorbiditesini gösteren gözlemsel çalışmalar; serum inflamatuvar belirteçleri değerlendiren çalışmalar ve genetik çalışmalardır.

Çok sayıdaki deneklerden elde edilen gözlemsel veriler, DEHB ile inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Miyazaki ve ark., DEHB ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri meta-analizi ve sistematik derlemelerinde; DEHB hastalarının, DEHB olmayan bireylere kıyasla, astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve alerjik konjonktivit olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır[128]. Benzer şekilde Schans ve ark., da DEHB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda astım, egzama ve alerjik rinit bulmuşlardır [129]. 23.000'den fazla hasta ile yapılan prospektif bir kohort çalışması da, hastada ve annede otoimmün hastalık öyküsünün artmış DEHB riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu otoimmün hastalıklar arasında tirotoksikoz, tip 1 diyabet, otoimmün hepatit, sedef hastalığı ve ankilozan spondilit vardı [130]. Yine Johanne T. ve ark yakın zamanlı çalışmalarında; multipl skleroz, romatoid artrit, astım, hipotiroidizm ve tip 1 diyabet dâhil olmak üzere immün bileşenleri olan kronik maternal hastalıkların, çocuklarda DEHB ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle maternal multipl skleroz ve romatoid artrit sırasıyla % 80 ve % 70 daha yüksek DEHB oranları ile ilişkili bulunmuştur [131]. DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla birlikte daha yüksek olması, değişen immün yanıt, ortak genetik ve çevresel bağlantılar olmak üzere birçok altta yatan mekanizmayla açıklanabilir. İnflamatuvar bir sürece bağlı artmış sitokin salınımının prefrontal korteks işlevini etkileyebileceği de öne

sürülmüştür [132]. DEHB anormallikleri, alerji veya otoimmün hastalıklar gibi maternal inflamasyonun neden olduğu fetusun abartılı bir merkezi sinir sistemi inflamatuvar cevabının sonucu da olabileceği vurgulanmıştır [133].

DEHB hastalarında inflamatuvar biyobelirteçleri araştıran çalışmalarda yüksek heterojenlik nedeniyle muhtemelen kesin bulgular sağlamamıştır. Bu popülasyonda test edilen inflamatuvar belirteçler arasında spesifik antikorlar, sitokinler ve nörotrofik faktörler bulunur. Passarelli ve ark. DEHB hastalarında immün yanıtın olası bir belirteci olarak Purkinje hücrelerine karşı antikorların rolünü araştırmışlar ve DEHB hastalarında anti-Purkinje hücre antikorlarına karşı, kontrollerle karşılaştırıldığında, bağışıklık sisteminde otoimmün sistemin rolünü düşündüren, anlamlı şekilde daha yüksek bir immünoreaktivite bulmuşlardır [16]. Başka bir çalışma, DEHB hastalarında Anti-Yo antikorları ile birlikte serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri karşılaştırılmış, Anti-Yo antikorları pozitif DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin arttığını göstermiştir [17]. Yine DEHB de artmış antibazal gangliyon antikorları [134] ve DAT a karşı antikorlar [135] da tespit edilmiştir.

Çeşitli sitokinler de, DEHB'nin nörokimyasal belirteçleri olarak araştırılmıştır. Sitokinlerin, beyindeki triptofan metabolizmasında ve dopaminerjik yollarda da önemli bir rol oynadıkları bildirilmiştir. Buna göre, proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinlerdeki değişikliklerin DEHB'nin patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir [136]. Ayrıca, kemirgenlerde yapılan çalışmalar, IL-1 $\beta$ , IL-2 ve IL-6 gibi sitokinlerin uygulanmasının, DEHB'de görülenlere benzer artmış norepinefrin ve azalmış dopamin seviyeleri gibi nörotransmisyon değişikliklerine neden olabileceğini göstermiştir [137, 138]. Erişkin DEHB'lilerde yapılan bir çalışmada serum IL-6 ve TNF(tümör nekrozis faktörünün )-alfa değerlendirilmiş, anlamlı bir sonuç bulunmamıştır[139]. Ek olarak, inflamatuvar yanıtlarla ilişkili neonatal enfeksiyonlar ve ilk postnatal ayda sistemik inflamasyon, DEHB riskini artırdığı gösterilmiştir [140]. DEHB olan hastalarında proinflamatuvar sitokin olan TNF konsantrasyonunun arttığı ve antiinflamatuvar sitokinler interlökin IL-4, IL-2 ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) azaldığı bildirilmiştir [141]. Oades ve arkadaşları bu alanda yaptıkları ilk çalışmada incelenen 8 interlökinden 6'sı (IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16, IFN- $\gamma$ ) DEHB olan grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır fakat sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB ilaç-almayan grupta TNF-alfa/IFN-gama oranı daha düşük bulunmuş, DEHB tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre TNF-a / IFN-  $\gamma$  oranı artmış olarak bulunmuştur [142]. İkinci çalışmalarında ise, DEHB alt

gruplarında semptomların sitokinlerle olan ilişkisi değerlendirilmiş, çalışmadaki toplam semptom değerleri göz önüne alındığında; IL-13 artışı, dikkatsizlik ve IL-16 artışı ise hiperaktivite-dürtüsellik semptomları ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak kavramsal düzeyde proenflamatuar ve anti-enflamatuar sitokin düzeylerinin, bilişsel ve motor davranışlar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [136].

Yüksek düzeyde pro-inflamatuar sitokinler, sinaptik plastisite ve nörojenezini etkileyebilir [143] ve bu da sitokinlerin, DEHB'de bozulmuş dikkat ve çalışma belleği dâhil bilişsel süreçleri etkileyebileceğini düşündürmektedir [144]. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin upregülasyonu, triptofan metabolizmasını modüle eder. Çalışmalar, triptofan metabolitlerinin dopaminerjik yolak da dâhil olmak üzere birçok nörotransmitter sistemini modüle ettiğini göstermiştir. Ayrıca, düşük triptofan ve triptofan metabolit seviyeleri, DEHB semptomlarının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur[145]. Pro-inflamatuar sitokinler ayrıca mikroglia'yı da aktive edebilir. Aktive olmuş mikroglialar; mikroglia aktivasyonunu teşvik eden ve dolayısıyla nöroinflamasyona ve teorik olarak DEHB'nin patofizyolojisine katkıda bulunan inflammatuar bir akışın ortaya çıkmasına neden olan pro-inflamatuar sitokinler üretir [146].

Genetik çalışmalardan elde edilen kanıtlarla, DEHB'de inflammatuar yollarla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin rol oynadığı yönünde görüşler oluşmuştur. Smith ve ark. toplam 398 kişide 31 aday genden bir dizi 164 tek nükleotid polimorfizmini (SNP) değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Sitokin ile ilişkili bir gen 2 SNP'nin silyer nörotrofik faktör reseptörü (CNTFR), DEHB'nin dikkat eksikliği belirtisi şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır[147]. Ribases ve ark., erişkin ve çocuklarda DEHB de nörotrofik faktörleri ve reseptörlerini kodlayan genler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, her iki grupta CNTFR geni ile DEHB arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir[148]. Yetişkinleri ve çocukları içeren başka bir çalışmada ise DEHB de inflamasyon ve otoimmunitenin rolünü destekleyen major doku uygunluk kompleksi(MHC) genleri ile DEHB ilişkisi bildirilmiştir [149].

### **2.3.1. Antinöronal antikorlar ve DEHB**

Merkezi sinir sistemini etkileyen antinöronal otoantikorların otizm, şizofreni ve limbik ensefaliti içeren birçok nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynadığı öne sürülmüştür [150-152]. Dahm ve ark. hem sağlıklı bireylerde (N=1703) hem de nöropsikiyatrik hastalarda (N=2533)

beyin antijenlerine karşı antikolar bildirmiş ve otoantikoların klinik önemini sorgulamışlardır [153]. Özellikle A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben obsesif/kompulsif semptomların ve tiklerin akut belirtileri ile karakterize olan PANDAS'ın, anti-streptokok antikoları ve bazal gangliyon proteinleri arasında çapraz reaktivite içerdiği bilinmektedir [154].

Joseph J ve ark.'nın anti-nöronal antikoların, Tourette sendromu (TS)'lu çocuklarda striatal disfonksiyonu indüklediği ve bu çocuklarda gözlenen bazal gangliyon değişikliklerinin olası bir nedenini öne sürdüğü hipotezini destekleyen çalışmalarında; anti-nöronal antikolar içeren TS serumu sıçanlara uygulamışlar ve insanlardaki tiklere benzer olarak yorumlanan sıçanlardaki stereotipileri indüklediklerini bulmuşlardır. Bu antikoları da patojenik bir faktör olarak yorumlamışlardır[155]. Maddalena T. ve ark. , noncomorbid-DEHB hastalarında serum antistreptolizin O (ASO) ve antibazal gangliyon antikor(ABGA) düzeylerini değerlendirmişler ve Nc-DEHB olan olgularda ASO'nun patolojik değerlerinin kontrol grubuna göre daha fazla DEHB ilişkili olduğunu ve ABGA pozitifliğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Bu da bazal ganglionlara karşı streptokok enfeksiyonları ve otoimmün reaksiyonların bazı DEHB vakalarında etiyolojik bir rol oynayabileceği veya fenotipi modüle edebileceğini düşündürmüştür [134].

Otizimli veya DEHB olan çocukların alındığı bir çalışmada ise, 15 DEHB hastasının 4'ünde DEHB ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda da rol oynayan enzimlerden olan glutamati GABA'ya dönüşen iki enzimden biri olan glutamat dekarboksilaz 65'i (GAD65) hedef alan serum otoantikoları olduğu bildirilmiştir [156].

DEHB'nin dopamin nörotransmitterinin dengesiz seviyelerine bağlı olduğunu düşünüldüğünden çalışmalar, kliniklerde ve klinik öncesi modellerde beyin dopamin taşıyıcısı (DAT) üzerinde yoğunlaşmış ve DEHB semptomlarının DAT ekspresyonu ve fonksiyonundaki bir değişiklikten kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür[157]. Bu anlamda, 61 DEHB'li çocuğu içeren DAT'a karşı oto-antikoların (DAT aAbs) değerlendirildiği bir çalışmada; farmakolojik tedavi almayan grupta, bazal DAT aAbs titreleri DEHB semptom şiddeti yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (özellikle bir DAT 10/10 genotipi karakterize edilen). 12-24 aylık MPH maruziyetinden sonra metilfenidat tedavisi alan hastalarda DAT aAbs titreleri, sağlıklı kontrollerinkiyle karşılaştırılabilir iken, titreler metilfenidat tedavisi almayan hastalarında anlamlı olarak yüksek kaldığını bildirmişlerdir [135].

### 2.3.2. Paraneoplastik antinöronal antikorlar ve DEHB

Nöronal epitoplari hedefleyen antikorlar ilk olarak paraneoplastik nörolojik bozukluklarda, serebellar dejenerasyon veya ensefalit hastalarında tanınmıştır. Bu grup antikorların genellikle tümörlerle birlikteliği sıktır. Bu nöron spesifik antikorların kanser ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmesi ve hedef antijenlerin nöronlar ve kanser hücreleri tarafından üretilmesi, bu antikorların "paraneoplastik" veya "onkonöronal" antikorlar olarak isimlendirilmesine yol açmıştır.

Birçok paraneoplastik antikorlar ve ilişkili tümör tanımlanmıştır, iyi karakterize edilen ve tezimizde çalıştığımız ilgili paraneoplastik antikorlar Tablo:3 de verilmiştir.

**Tablo-2:** Paraneoplastik Antikorlar ve İlişkili Tümörler [158]

| <b>Antikor</b>  | <b>Hedef Bölge</b>                          | <b>Tümör</b>                                     | <b>Klinik Görünüm</b>   |
|---|---|--|---|
| <b>Yo (PCA-1)</b>   | Purkinje hücre sitoplazması ve aksonları    | Over, meme                                       | Paraneoplastik serebellar dejenerasyon  |
| <b>Hu (ANNA-1)</b>  | Santral ve periferik nöronların nukleusları | Küçük Hücreli Akciğer Kanseri                    | Paraneoplastik serebellar dejenerasyon<br>paraneoplastik ensefalit,<br>duyusal nöropati |
| <b>Ri (ANNA-2)</b>  | Santral nöronların nukleusları              | Meme, jinekolojik, küçük hücreli akciğer kanseri | Opsoklonus-miyoklonus, beyin sapı ensefaliti, paraneoplastik serebellar dejenerasyon;   |
| <b>Amfifizin</b>  | Santral presinaptik terminaller             | Meme, küçük hücreli akciğer kanseri              | Stiff-man sendromu, ensefalomiyelit   |
| <b>Hedef bölge:</b> İmmünohistokimya yöntemi ile saptanan antijen-antikor tutulum bölgesi |   |  |   |

Paraneoplastik antinöronal antikorların çeşitli hedefleri bulunmaktadır. Ya anti-Yo, anti-Hu gibi hem nukleer hem de sitoplazmik protein antijenlerini hedeflerler yada anti-Amphipsin gibi intrasellüler sinaptik proteinleri hedeflerler[13]. Paraneoplastik antinöronal antikorlar özellikle tümörlerle ilişkili olmasına rağmen (en sık küçük hücreli akciğer, meme ve ovaryan tümörler),

sebebi bilinmeyen nörolojik sendromu olan hastalarda ve bazen de sağlıklı bireylerde tespit edilmiştir [12]. Ri (NOVA1 ve NOVA2 genleri), Ma2 / Ta (PNMA2 geni), CRMP5 (DPYSL5 geni), HuD (ELAVL4 geni), Yo (CDR2 ve CDR2L genleri) ve amfifizin (AMPH geni) gibi antijenlere karşı yöneltilmiş antikolar; ensefalomyelit, limbik ensefalit, periferik nöronopati ve serebellar ataksi gibi birçok PNS ile ilişkilidir. Daha önce paraneoplastik serebellar dejenerasyonlu hastaların çoğunun hem CDR2 hem de CDR2L proteinlerine karşı Yo antikolarına sahip olduğunu gösterilmiştir [159].

Serebellar dejenerasyon ile en çok ilişkili antikolar anti-Yo, Tr, Hu, Ma2 ve Ri'dir [160, 161]. Yo antikoları ile ilişkili nörolojik bozukluk en sık görülen ve en iyi tanımlanmış paraneoplastik serebellar dejenerasyon tipidir. Bu antikora sahip insanların büyük çoğunluğu meme, over ve diğer jinekolojik kanserlerle başvuran kadınlardır [162]. Bu olguların bir kısmında genellikle meme tümörü veya jinekolojik kanserlere eşlik eden anti-Ri antikoları saptanır [163]. Hu antikoları olan küçük hücreli akciğer kanseri olan olgularının bir kısmında da serebellar dejenerasyon görülmektedir.

Bu antikoların çoğunun doğrudan patojenik olmadığı ve bunun yerine ilgili nöronal antijenlere karşı bir T hücresi aracılı bağışıklık yanıtının olduğu düşünülmüştür. Örneğin, Hu antikoru olan olguları içeren çalışmalarda, nöronların çekirdeğine bağlanan IgG gösterilmiştir ve intratekal antikor sentezi sayesinde BOS'tan zenginleştirilebilmiştir [164]. Ek olarak başka bir çalışmada, Hu antikolarının deney hayvanlarına enjekte edilmesinin semptomlara neden olmadığı gösterilmiştir [165]. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların % 20'sinde serum Hu antikoları bulunmakla birlikte, bu hastaların %0.01'den azında paraneoplastik nörolojik sendromlar geliştiği bildirilmiştir [166].

Anti-Yo antikoları (purkinje hücresi sitoplazmik antikoru tip-1 olarak bilinen (PCA-1), saptanan hastaların postmortem çalışmalarında, serebellumun T hücre infiltrasyonunu ile Purkinje hücrelerinin geniş bir şekilde kaybedilmesi gösterilmesine karşın, IgG veya kompleman birikimi veya B hücresi infiltrasyonları gösterilmemiştir [167, 168]. Bunda da yine T hücre aracılı mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Başka bir çalışmada Yo antikolarının serebellar nöronları öldürdüğü gösterilmiştir [169]. Ancak farklı iki çalışma Yo antikolarının purkinje hücreleri tarafından alındığı ancak nöronal ölümle sonuçlanmadığını göstermiştir [170, 171].

Otizimli çocukların anneleriyle yapılan bir çalışmada ise, otizimli çocuğa sahip olan annelerin serumlarında, normal gelişen çocukların annelerin göre daha fazla anti-Yo antikorlarının bulunduğu gösterilmiştir [15]. Passarelli ve ark., 30 çocuk DEHB hastasının 26'sındaki indirekt immünofloresan yöntemiyle serumda anti-Yo antikorlarını pozitif saptamış, 27 sağlıklı kontrolün hiçbirinde ise anti-Yo antikorları saptamamışlardır. Ek olarak, DEHB tanısı olmayan ancak başka psikiyatrik hastalığı olan gruptaki 19 çocuktan karşıt olma ya da davranış bozukluğu ve disleksisi olan 5 çocuğun serumlarında anti-Yo pozitif bulmuşlardır[16]. Bjørn Ivar ve ark. nın 169 erişkin DEHB hastasında anti-Yo, anti-Ri, anti-Hu ve amfifizin de içeren 8 adet paraneoplastik sendromla ilişkili nöronal antikorlara baktıkları çalışmalarında; erişkin DEHB hastalarının serumlarında anti-Yo gibi nöronal PNS antikorları bulamamışlar, bununla birlikte, bazı hastaların Purkinje hücrelerindeki diğer proteinlere karşı antikorları olduğunu bulmuşlardır[172]. Yine başka bir çalışmada, DEHB'si olan çocuk hastalarda Anti-Yo antikorlarıyla, serum proinflatuar sitokin düzeyleri karşılaştırılmış. Sonuç olarak, Anti-Yo antikorları pozitif DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre, IL-6 ve IL-10 düzeyleri belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur [17].

Ri antikorlarının meme kanseri ve akciğer kanseri ile birlikteliği bildirilmiştir. Sıklıkla opsoklonus miyoklonus ve serebellar ataksiye yol açmaktadır [173, 174].

Ayrıca 65 kDa glutamik asit dekarboksilaz (GAD65) ve amfifizin gibi intraselüler sinaptik proteinleri hedef alan antikorlar da paraneoplastik nörolojik bozukluklar ilişkili bulunmuştur. GAD65 antikorları stiff-person syndrome(SPS) ve serebellar ataksi ile ilişkilidir, fakat limbik ensefalit ve epilepsi gibi diğer sendromlarda da bildirilmiştir [175-177]. Bir çalışmada, otizm veya DEHB tanısı konulan hastaların serumunda GAD65 proteinine karşı otoantikor varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre otizmi olan hastaların %15'inde ve DEHB'li hastaların % 27'sinde serumlarında daha yüksek seviyelerde GAD65 antikorları bulunmuştur [156]. GABA, beynin ana inhibitör nörotransmitteridir. Prenatal gelişim sırasında, GABA depolarize olur ve nöral progenitör hücrelerin çoğalmasını uyarmada, nöronal migrasyonda, nöronal farklılaşma ve dentritik olgunlaşmada rol oynamaktadır [178]. Anti-GAD antikorlarının intraselüler glutamik asit dekarboksilaz enzimini direk olarak etkilediği ancak yapılan çalışmalarla bu yolla nadir patojenite yaptığı, asıl patolojiyi inhibitör bir nörotransmitter olan GABA salınımını azaltarak yaptığı gösterilmiştir [179].



Amfizisin antikoru ise özellikle SPS ve meme kanseri ile ilişkilidir [180, 181]. Aynı zamanda duyuşal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkisi bildirilmiştir [181]. Hem Passeralli ve ark., hem de Björn Ivar ve ark. nın yaptıkları paraneoplastik antikorlarla ilgili çalışmalarında çocuk ve erişkin DEHB hastalarında anti-yo antikoru ile birlikte anti-Hu, anti-Ri, amfizisin antikoru da araştırılmış, ancak hastaların serumlarında saptanmamıştır [16, 172].

Yine yakın zamanda yapılan 60 adet 6-12 yaş DEHB li çocuk ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada; kombine tip DEHB olguları ve kontrolleri arasındaki serebellar Purkinje hücrelerine karşı anti-Yo, anti-Ri ve anti-Hu antikorumun seroprevalansı açısından olası farklılıkları araştırmıştır. Kontrol ve hasta grubundaki tüm olgularda bu antikolar seronegatif olarak bulunmuştur [182].

## **2.4. Oksidatif Stres ve DEHB**

### **2.4.1. Oksidatif Stres ve DNA hasarı**

Serbest radikaller, radikal olmayan atom veya moleküllerden bir elektron çıkmasıyla veya bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Serbest radikaller bir organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluştuğu gibi birçok dış kaynaklı faktörlerin etkisiyle de oluşabilirler. Oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda reaktif oksijen metabolitleri ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir [183]. Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerdeki lipid tabakasında peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir [18]. Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genellikle oksijendir ve reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilmektedir [184]. Reaktif oksijen türevleri, önemli proteinler ve zar lipidleri gibi pek çok biyolojik moleküle etkileşir ve bu da proteinlerin parçalanması, membran bütünlüğünün kaybı ve sonuç olarak hücre ölümünü indükleyebilir [185, 186]. Hidroksil radikalleri (OH), süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), singlet  $O_2$ , hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit (NO) ve peroksil radikali (ROO) oksidatif streste rol oynayan en önemli serbest radikallerdir [187].

Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedirler. Ayrıca mitokondrial oksidasyon, hemoglobinin oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi fizyolojik reaksiyonlarda ve ayrıca prostaglandinlerin sentezi sırasında bir ara ürün olarak serbest radikallerin sentezlenmesi ile inflamatuvar süreçte rol oynamaktadırlar[188]. Serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonu yaparak hücre zarında değişikliklere neden olmaktadır, lipid peroksidasyonun artması da ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak bulunmuştur [189-191].

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme gibi özelliklere sahip maddelere “antioksidan” adı verilmektedir. Antioksidanlar enzimatik olanlar ve olmayanlar diye iki sınıfa ayrılır. Birincil antioksidanlar (Enzimatik antioksidanlar) ; Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit Dismutaz (SOD), Mitokondrial Sitokrom Oksidaz, Katalaz (CAT), Glutasyon-S-Transferazlar (GST), Glutasyon Reduktazdır. İkincil antioksidanlar (Enzimatik olmayan antioksidanlar) ; vitamin C (Askorbik Asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E ( $\alpha$ - Tokoferol), melatonin, seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrindir [192].

Genetik materyalin bütünlüğünde eksojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler “DNA hasarı” olarak adlandırılmaktadır [193]. DNA hasarına neden olan etkenler; endojen olarak; yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar ve eksojen olarak; aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları gibi kimyasal ajanlar ve ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlar olarak iki grupta değerlendirilmektedir [193]. DNA hasarı iki şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. İlki OH radikali oluşumuna bağlanmıştır. Biyolojik membranları kolayca geçen  $H_2O_2$  nükleusa penetre olur ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek OH radikaline dönüşür. Bu mekanizma ancak sadece OH iyonu,  $H_2O_2$ 'nin metal iyonları ile tepkimeye girip oluşturulduğunda ya da DNA'ya çok yakın olduğunda mümkün olabilir. İhtimallerden bazıları bu metal iyonlarının her zaman in vivo ortamda DNA'ya bağlanmak için hazır bulunmaları ya da bu metal iyonlarının oksidatif stres sonucu hücre içinde salıverilmesi ve sonrasında DNA'ya bağlandığıdır. Sonuç olarak oksidatif stres hücre içinde serbest kalsiyumun miktarını artırır ve hücre içi serbest demir

ve/veya bakır iyonları artar ve bunlar da DNA'ya bağlanıp, oksidatif hasar için DNA'yı hedef haline getirirler [194].

OH radikali DNA'nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir H• atomu ayırarak tepkimeye girer ve oluşan bu karbon merkezli şeker radikalleri ile çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelir. Ayrıca OH radikali pürin ve pirimidin bazları ile de etkileşir ve bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına sebep olur [195]. Bu DNA baz lezyonları, DNA polimeraz aktivitesine bağlı olarak ölümcül ve/veya mutajenik her iki şekilde de sonuçlanabilir [196].

Oksidatif stresle ilişkili DNA hasarını açıklayan ikinci yol ise, DNA'nın omurgasını parçalayan nükleaz enziminin aktivasyonuna neden olan bir dizi metabolik olaydır. Oksidatif stresle hücre içi Ca miktarı artar ve Ca bağımlı endonükleaz aktivasyonu ile programlı hücre ölümüne (apoptozis) benzer bir mekanizma ile DNA parçalanır [194].

#### **2.4.2. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-2 Deoksiguanozin**

Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır [197]. Modifiye bir baz olan 8-OHdG, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir [198]. ROT'ların DNA'da yaptığı bu baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir [199]. 8-OHdG, normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen ROT veya ekzojen kaynaklı ROT tarafından DNA'da şekillenen bir mutajendir. OH radikali, guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün radikallerini oluşturur. OH radikalinin C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8-OH) bir elektron ve proton kaybederek 8-OHGuanin'e okside olur [200]. DNA replikasyonu sırasında G-C'den A-T'ye dönüşüme neden olur ve mutasyona eğilimi artırır [197]. Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak kullanılmaktadır [22]. 8-OHdG; baz eksizyon tamiri ve nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil etmektedir. Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği ve tamir ürünlerinin

kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha fazla metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilmektedir [201].

8-OHdG ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve 8-OHdG oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmıştır. Örneğin Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıklarında artmış 8-OHdG düzeyleri ile ilgili veriler bulunmaktadır[202-204]. Status epileptikus, hipoksik iskemik ensefalopati ve SSS enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek BOS 8-OHdG düzeyleri saptanmıştır ve bunun üriner 8-OHdG düzeylerine göre daha hassas bir beyin hasarı belirteci olabileceği belirtilmiştir [205].

Literatürde şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk gibi bir çok psikiyatrik bozuklukla oksidatif stres arasındaki ilişki araştırılmıştır [206-208]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise oksidatif stres ile ilgili parametreler şizofreni hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır[209]. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem bir çalışmada hipokampüste 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollere göre 10 kat yüksek olduğu bildirilmiştir [210]. Ayrıca artan kanıtlar oksidatif stresin bir nörogelişimsel bozukluk olan otizmin patofizyolojisinde rol oynadığı ve protein ve DNA hasarına neden olduğunu göstermektedir [211].

### **2.4.3. Oksidatif Stres ve DEHB**

Oksidatif stresin DEHB'nin etyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır. Oksidatif stresle ilişkili erişkin DEHB hastalarını içeren bir çalışmada, toplam oksidan seviyenin ve olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı, sonuç olarak da erişkin DEHB'de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir[24]. Yeni bir meta-analize göre, erişkin DEHB semptomlarının şiddeti ile oksidatif stres arasında anlamlı korelasyonlar saptanmasına rağmen, tedavi alan DEHB grubu ile kontrol grubunda benzer antioksidan düzeyleri bulunmuştur [212].

Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) oksidasyonuna yol açan ve dolayısıyla oksidatif stresin güvenilir bir belirleyicisi olarak işlev gören ana zincir reaksiyonlarının parçalanma ürünü olan malondialdehid (MDA), DEHB olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur[213]. Varol ve ark. DEHB olan çocuklarda başka bir düşük seviyeli

oksidan olan NO düşük bildirmişlerdir [214]. Dvoráková ve ark. DEHB olan çocuklarda düşük toplam antioksidan düzeyleri bulmuşlardır [215].

6-12 yaş 30 DEHB li çocukta MDA, 8-OHDG, ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) ve antioksidan parametreler paraoksonaz-1 (PON1) ve tiyol düzeyleri değerlendirilmiş; DEHB'li çocuklarda kontrollere göre MDA ve 8-OHDG oksidan parametrelerinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. AOPP, PON1 ve tiyol düzeyleri ile ilgili gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulamamışlardır [26]. DEHB' de oksidatif stresin araştırıldığı ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada; DEHB tanısı alan 76 çocukta toplam oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS), PON-1 ve arilesteraz (ARE) aktivitesi ölçülmüştür. DEHB tanılı çocuklarda PON-1, TMS, ARE aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur ve TOS de ise artış saptanmıştır [216].

DEHB'li çocuk ve ergenlerde SOD, GSH-Px ve CAT antioksidan enziminin yanı sıra nitrik oksit havuzu (NO + NO<sub>2</sub>) ve MDA oksidantlarının düzeylerini araştırdığı bir çalışmada; hastaların NO ve MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek, GSH-Px aktiviteleri kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmaya göre CAT aktiviteleri kontrollerden daha yüksek bununla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında SOD aktivitesinde anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir [217]. Saf DEHB, DEHB komorbid YDB (yıkıcı davranış bozuklukları) ve sağlıklı bireylerde oksidatif stres ve DNA hasarını incelemeyi amaçladıkları bir çalışmada; Saf DEHB, DEHB + YDB ve kontrol grupları arasında serum GPx, SOD, CoQ ve 8-OHdG düzeylerinde anlamlı fark gösterilmemiştir. Ayrıca DEHB belirtilerinin şiddeti ile GPx, SOD, CoQ ve 8-OHdG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [25].

Yakın zamanda yapılan DEHB'de hem oksidatif stres hem de immün sistem bozukluğunun değerlendirildiği kapsamlı bir araştırmada; DEHB (6-12 yaş) ve kontrol grubu arasında antioksidan seviye; eritrosit glutatyon (GSH) ve plazma retinol, a-tokoferol, γ-tokoferol, retinil palmitat, β-karoten ve ko-enzim Q10 (coQ10)), oksidatif stres; plazma MDA ve idrar 8-OHdG ve immün sistem; plazma sitokinleri IL -1β, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF ve INF-γ ve immünoglobulinler; IgA, IgE, IgG ve IgM karşılaştırılmıştır. Çalışmaya göre DEHB hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek plazma MDA düzeyleri ve daha yüksek üriner 8-OHdG seviyeleri için bir eğilim bulunmuştur. Eritrosit GSH ve plazma retinil palmitat

düzeylerinin yanı sıra IgG ve IgE seviyeleri de kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca düşük plazma IL-5 seviyeleri için bir eğilim gözlenmiştir [218].

Diğer taraftan, hayvan ve hücre kültürü çalışmaları, DEHB tedavisi için oksidatif mekanizmalar üzerinde kullanılan psikostimulanların olası etkilerine işaret etmektedir [219]. Birçok hayvan çalışmasında, çeşitli biyokimyasal etkileri ölçerek psikostimulanlara bağlı oksidatif stres belirtileri tanımlanmıştır [220, 221]. Buna yönelik DEHB de stimulan tedavisinin oksidatif stresle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada; stimulan tedavisi öncesi ve sonrası DEHB'li çocuk ve ergenlerde total oksidan seviye ile total antioksidan seviyeleri kontrol gruplarıyla karşılaştırılmış, tedavi öncesi oksidatif stres indeksi ile total antioksidan seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tedavi sonrası plazma antioksidan parametrelerinin değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek, oksidatif stres parametreleri ise daha düşük bulunmuştur. Bu da DEHB'li çocuk ve ergenlerde oksidatif dengenin bozulduğunu, metilfenidat tedavisinin de oksidatif dengeyi düzenlediği, antioksidan seviyeyi arttırdığını düşündürmüştür [222].

Beyin üzerindeki oksidatif stresin çoklu etkileri DEHB etiyojisiyle ilişkili olabilir. Beyin oksidatif strese karşı özellikle yüksek metabolik hızı nedeniyle kısmen oksidatif strese duyarlıdır, nöronal proliferasyonu bozabilir ve apoptoza aracılık edebilir. Artmış oksidatif stres bu nedenle ilerleyici nöronal hasara ve normal beyin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Örneğin, artan oksidatif stres, membran lipidlerinin ve membranla ilişkili proteinlerin (örn., Nörotransmitter reseptörleri) peroksidasyonu yoluyla, azalmış membran akışkanlığı ve değiştirilmiş nörotransmitter reseptörü ve taşıyıcı fonksiyonu ile yapısal nöronal hasara ve böylece anormal nörotransmitter düzenlemesine yol açabilir [223, 224]. Ayrıca, oksidatif stres, dopamin sentezi, nöronal hücre göçü ve nöronal plastisiteye, örneğin uygun beyin gelişimi için gerekli genlerdeki mutasyonlar veya nörojenez ve nöronal plastisite için gerekli beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri sınırlandırarak müdahale edebilir [225, 226]. Ek olarak, dopamin, antioksidan savunma zayıf olduğunda oto-oksidasyona karşı oldukça hassastır [227]. Sonuçta ortaya çıkan dopamin sitotoksitesi, örneğin prefrontal korteks ve bazal ganglionlarda, dikkat ve aktivite ile ilgili beyin hasarına neden olabilir [228].

## 2.5. Prenatal Stres ve DEHB

DEHB'nin etiyojisi karmaşık ve çok faktörlüdür. İkiz ve evlat edinme çalışmaları, genetik faktörlerin DEHB'nin kritik belirleyicileri olduğunu gösterirken, çevresel faktörlerin de hastalığın ortaya çıkmasına ve ciddiyetine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerin birçoğu gebelikte ve doğumda kümelenme gibi görünmektedir. Bunlar arasında obstetrik komplikasyonlar, anne sigara ve alkol kullanımı ve hamilelik sırasında stres bulunmaktadır [31, 229]. Diğer çevresel katkıda bulunan faktörler ebeveyn duygudurum bozuklukları, psikososyal sıkıntı ve ebeveynlik stilini içerir [230].

Gebelik dönemindeki anksiyetenin çocuk DEHB semptomlarının anlamlı bir bağımsız yordayıcısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır[231]. Yine büyük bir çalışmada annedeki hem kaygı hem de depresif belirtiler 3-4 yaş arasındaki çocuklardaki dikkat problemleriyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [232].

Ayrıca multipl skleroz, romatoid artrit, astım, hipotiroidizm ve tip 1 diyabet dâhil olmak üzere birçok immün bileşenleri olan kronik maternal hastalıkların, çocuklarda DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [131]. İnflamatuar bir sürece bağlı artmış sitokin salınımının prefrontal korteks işlevini etkileyebileceği öne sürülmüştür [132]. DEHB anormalliklerinin, alerji veya otoimmün hastalıklar gibi maternal inflamasyonun neden olduğu fetusun abartılı bir merkezi sinir sistemi inflamatuvar cevabının sonucu da olabileceği vurgulanmıştır.

PS, hem çocuklukta hem de yetişkinlikte gözlenen çeşitli psikososyal sorunların gelişmesi için artan bir savunmasızlıkla bağlantılıdır. Çocuklarda PS; bilişsel, davranışsal, fiziksel ve duygusal sorunların yanı sıra [27-29] otizm [30] ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu [31] ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, doğum öncesi maternal stresin DEHB 'de perinatal risk faktörü olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [233, 234].

Prenatal stres, insan olmayan primatların nöromotor gelişiminde dikkat süresinde azalma ve gecikmelere, sosyal davranış (geri çekilme) ve motor davranışlarda değişikliklere yol açmaktadır [235]. Aynı zamanda uyku-uyanma döngüsündeki değişiklikler de gösterilmiştir [236]. PS'nin bilişsel, davranışsal ve psikososyal sonuçlara olan bu etkileri, anne stresinin, çok sayıda sistemin kontrol merkezi olan fetal beynin yapısı ve işlevi üzerindeki etkilerinden

kaynaklanmaktadır. Özellikle hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksın aktivitesinin, maternal stresin fetus üzerindeki etkilerine aracılık etmede anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek stresli durumlarda, yüksek maternal kortizol plasenta kapasitesini aşabilir, plasenta bariyerini geçebilir ve gelişen beyni ve / veya ‘programını‘ fetal HPA eksenini [237] etkileyebilir. Aynı zamanda stres sırasında ortaya çıkan sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun, daha sonra fetusa kan akışını azaltan uterin arter direncinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Kan akışındaki bu azalma da, beyin de dahil olmak üzere organların gelişimini engelleyebilir[238]. Ayrıca epigenetik çalışmalarda; prenatal stres, fetal beyindeki 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD-2) gen promotöründe daha az oranda değişmiş DNA metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir [239]. Depresif ya da anksiyöz kadınların yavrularında bu glukokortikoid reseptörü gen ekspresyonunun düzenlenmesinde değişiklikler bulunmuştur [240, 241].

Hayvan çalışmalarında, prenatal stresin limbik bölgelerdeki D2 benzeri reseptörleri arttırdığı ve/veya kortikal alanlarda salınımını azaltırken, nükleus accumbens de dopamin salınımını uyardığı bulunmuştur [242, 243]. Ayrıca, insan çalışmalarında prenatal stresin, DEHB semptomatolojisi üzerinde DRD4'ün 7R allelinin, dışa vurma davranışı ve saldırganlık düzeyleri de dahil olmak üzere pozitif etkileşim etkileri bildirilmiştir [244-246].

Serebellumun dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda santral sinir sisteminin bir parçası olarak rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ulupınar ve ark.'nın yaptıkları iki hayvan çalışmasında prenatal stresin sıçan serebellumu üzerindeki etkilerini incelemişler ve PS hayvanlarının cerebellumundaki granüler tabakasında sinaptik yoğunluk ve nöron başına sinaps sayısı yarı yarıya azaldığını, sonuç olarak interneuronal bağlantıyı etkilediğini bulmuşlardır [247]. Yazarlar, daha sonra, granül hücrelerindeki azalmadan ziyade, Purkinje hücrelerinin sayısal yoğunluğunda bir artışa bağlı olarak, PS hayvanlarında serebellar granül-Purkinje hücre oranında %24'lük bir düşüş bulmuşlardır. Bu da, PS'nin serebellumdaki Purkinje hücrelerinin sayısal yoğunluğunu arttırdığını düşündürmüştür [248].

## **2.6. Oxidative Stres ve Fetal Beyin**

Fetal büyüme, genetik, fetus kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok faktörün etkisi altındadır[249]. Fetus/embriyonun, yapısal malformasyonlardan embriyonik ölüme kadar yol açan ciddi sonuçlara neden olabilecek oksidatif



strese karşı hassas olduğu bazı rat çalışmalarında belgelenmiştir [250-252]. Bunun bir kısmı veya çoğu, lipid peroksidasyonu ile ilgili olabilir, çünkü ürünlerinin (reaktif aldehitler gibi) ve peroksidasyon işleminde oluşan ara radikallerin, büyümenin anahtarı olan çeşitli hücre fonksiyonları ters yönde etkilediği bilinmektedir. Serbest radikaller doymamış membran lipidleri ile reaksiyona girerek, kendi kendine devam eden bir peroksidasyon işlemini başlatır ve bu reaksiyon, hücre zarı fonksiyon kaybı ve hasar yeterliyse sonuçta hücre ölümüne neden olabilir. Ayrıca fetal dokular erişkinlere göre daha yüksek demir ve bakır seviyeleri içerir ancak oksidatif saldırıyı azaltmak için gereken yeterli enzimatik detoksifikasyon sistemlerine sahip değildirler. Örneğin Sigara dumanına maruz kalan rat fetuslarının kalp, akciğer ve karaciğer dokusunda, oksidatif stres artışını gösteren 8OHdG 3 yüksek bulunmuştur [253].

Oksidatif stres, yenidoğanlarda meydana gelen hipoksi ile ilişkili beyin hasarı[254], prenatal kokain zehirlenmesinin postnatal sonuçları[255-257] ve fetal alkol sendromu[258-260] gibi bir çok durumda rol oynayabilmektedir. Büyüme geriliği, SSS anormallikleri (anormal beyin morfolojisi, gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik) ve kraniyofasiyal anormalliklerle karakterize fetal alkol sendromunun mekanizmasının araştırıldığı çalışmalarda etanolün fetüste oksidatif strese yol açtığı yönünde kanıtlar mevcuttur[258]. Henderson ve ark. yaptıkları çalışmada, kısa süreli maternal etanol tüketimini takiben fetal beyin ve karaciğerdeki oksidan stresin arttığı göstermiştir [261].

Prenatal enfeksiyonun fetüsteki oksidatif stres üzerinden etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, doğumdan 2 gün önce sıçanlara hamilelik sırasında bakteriyel endotoksin lipopolisakarit (LPS) enjeksiyonunun fetüslerin hipokampüste geçici bir oksidatif stres oluşturduğunu, bu immun değişikliğin yavrularda gecikmiş sinaptik plastisite bozulmalara ve mekansal bellek süreçlerinin bozulmasına yol açtığını gösterilmiştir. Aynı çalışmaya göre özellikle meydana gelen tüm bu etkiler erkek yavrularda daha belirgindi, ayrıca doğum öncesi bir antioksidan tedavi (N-asetilsistein) rat yavrularındaki tüm bu bozulmaları tersine çevirmişti [262].

Yapılan çalışmalardan; DEHB’de serebellumun rolü ve prenatal stresin immun sistem üzerinden ve oksidatif stres üzerinden serebellum ve diğer beyin bölgelerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda, biz de bu çalışmayla DEHB tanılı çocuğu olan annelerde anti-nöronal antikordardan anti-Yo, anti-Ri, anti-Hu ve amfifizin ve oksidatif stres göstergesi olan 8-OHdG

bakarak hastalığın, annedeki immun sistem ve oksidatif stres ile ilişkisinin olup olmadığı konusunda literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.



### **3. YÖNTEM VE GEREÇ**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran DEHB tanılı çocuğu olan sağlıklı annelerle, sağlıklı çocuğu olan sağlıklı anne kontrolleriyle Antipurkinje hücre antikoru ve DNA hasarını karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Çalışma, Aralık 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın finansal kaynağı Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından 08.12.2017 tarih ve 17192 protokol numarasıyla sağlanmıştır. Çalışma için yapılan etik kurul başvurusu, 09.11.2017 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 11 nolu oturumunun 05 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

#### **3.2. Araştırmanın Örneklemi**

Etik kurul onayının alınmasının ardından Aralık 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 6-12 yaş arası DEHB tanılı çocuğu olan 40 sağlıklı kadın çalışmaya alınmıştır. Araştırmanın kontrol grubu ise aynı yaş grubundan sağlıklı çocuğu olan ve sağlıklı çocuk izlem polikliniğine çocuğunu getirmiş 42 sağlıklı anneden oluşturulmuştur. Tüm anneler, çalışmaya katılmadan önce Gönüllü Bilgilendirme Olur Formu'nu okumuş ve imzalamışlardır (EK-2).

#### **3.3. Çalışmaya Dâhil edilme Kriterleri**

##### **3.3.1. Hasta Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri**

1. 20-50 yaş arasında olması
2. DSM-5 ölçütlerine göre 6-12 yaş DEHB tanısı olan ve komorbid tanısı olmayan çocuğunun olması
3. DEHB tanılı çocuğunun, ÇGDS-ŞY-T ölçeğinin uygulanabileceği yeterli zihinsel işlevsellikte olması

4. Kendisinin araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmayı gönüllülük esasınca kabul etmiş ve aydınlatılmış onamı imzalamış olması
5. Son 2 hafta içinde herhangi bir ilaç, psikotrop ve/veya antioksidan kullanmaması
6. Bilinen nörolojik, genetik, psikiyatrik ve/veya diğer medikal hastalığının olmaması (kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malignensi, atopik egzema ve/veya allerji öyküsü, yardımcı üreme tekniği kullanma),
7. Mental retardasyon ve kafa travması öyküsünün olmaması
8. Sigara ve alkol kullanımının olmaması

### **3.3.2. Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri**

- 1 20-50 yaş arasında olması
2. 6-12 yaş sağlıklı çocuk/çocuklarının olması
3. Kendisinin araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmayı gönüllülük esasınca kabul etmiş ve aydınlatılmış onamı imzalamış olması
4. Son 2 hafta içinde herhangi bir ilaç, psikotrop ve/veya antioksidan kullanmaması
5. Bilinen nörolojik, genetik, psikiyatrik ve/veya diğer medikal hastalığının olmaması (kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malignensi, atopik egzema ve/veya allerji öyküsü, yardımcı üreme tekniği kullanma),
6. Mental retardasyon ve/veya kafa travması öyküsünün olmaması
7. Sigara ve alkol kullanımının olmaması

### **3.4. Araştırmanın Yürütülmesi**

Harran Üniveristesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Aralık 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında 6-12 yaş DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış hastaların sağlıklı anneleri ve ruhsal ve fiziksel herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 6-12 yaş çocuğu olan sağlıklı anneler çalışmaya alındı. DEHB'nin şiddeti DSM-5'e göre belirlenmiştir. Çalışmaya alınan DEHB tanılı çocuk annelerine ve sağlıklı çocuk annelerine sosyodemografik veri formu ve DEHB tanılı çocuk annelerine çocuklar için "Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği" dolduruldu. DEHB'li çocukların ek psikiyatrik hastalıkların olup olmadığını değerlendirmek için çocuklara "Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları

ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (ÇGDŞ-ŞY-T)’’ uygulandı. Annelerden onam alındıktan sonra, 8 saatlik gece açlık sonrası 5 ml venöz kan alındı ve kanlar santrifüj edildikten sonra serumlar tüplerine konularak çalışma zamanına kadar -80<sup>0</sup>C derin dondurucuda tutuldu. Alınan serumlardan anti-nöronal antikorlardan Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-amphiphysin ve Anti-Ri ve 8-OHdG düzeyleri Harran Üniversitesi Fizyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı ve verileri not edildi.

### **3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler**

#### **3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu**

Araştırmaya katılan annelerin sosyodemografik özellikleri ve çocukları ile ilgili bilgileri bu araştırma için oluşturulan yarı-yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edilmiştir. Sosyodemografik bilgi formunda; katılımcı olan annenin adı soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, iletişim bilgileri, kilo/boyu, eğitim durumu, mesleği, herhangi bir hastalık ve/veya ruhsal hastalık öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü, çocuk sayısı/yaşları ve hastalık öyküsü, gebeliklerinde herhangi bir problem olup olmadığı, düşük/kürtaj öyküsü ve sigara/alkol kullanımı olup olmadığı sorgulanmıştır (EK-3).

#### **3.5.2. DSM-IV’e Dayalı Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği (YDBO)**

Atilla Turgay tarafından DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen likert tipi bu ölçeğin; DEHB belirti gruplarından dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketlilik sorgulayan 6 ve dürtüselliği sorgulayan 3, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan toplam 41 maddesi bulunmaktadır. DEHB düşünülen çocukların anne-baba ve öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Ölçekte, DSM –IV tanı ölçütleri anlamları değiştirilmeden soru şekline çevrilmiştir. Her madde için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3= çok fazla seçenekleri bulunmaktadır. DEHB tanısı koyabilmek için 9 dikkat eksikliğini sorgulayan maddenin en az 6’sının 2 ya da 3 olarak; 9 hiperaktivite ve dürtüselliği sorgulayan maddenin en az 6’sının 2 ya da 3 olarak puanlanmış olması gerekmektedir. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu tanısı koymak için 8 maddenin en az 4’ünün 2 ya da 3 olarak, Davranım Bozukluğu içinse 15 maddenin en az 3’ünün 2 ya da 3 olarak puanlanması ve en az 6 ay boyunca sürmesi

gerekmektedir(Ek 4). Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılmıştır[65].

### **3.5.3. Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, KSADS]**

ÇDŞG-ŞY-T, DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre çocuk ve ergenlere psikiyatrik tanı koymak açısından yarı-yapılandırılmış bir tanı formudur. İlk bölümde yapılandırılmamış başlangıç görüşmesiyle, çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilmektedir. Ardından tanı amaçlı tarama görüşmesiyle temel belirtiler taranmaktadır ve herhangi bir bozukluk dışlanmamışsa tarama görüşmesi tamamlandıktan sonra ek tamamlayıcı kontrol listesinden uygun ekler uygulanmalıdır. Tanı Eklerinde “Duygulanım Bozuklukları”, “Psikotik Bozukluklar”, “Anksiyete Bozuklukları”, “Davranış Bozuklukları”, “Madde Kötüye Kullanımı ve Diğer Bozukluklar” olmak üzere beş tanı eki yer almaktadır. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir. Özet Yaşam Boyu Tanı Kontrol Listesinde; tüm kaynaklardan elde edilen verilerin sentezlenmesini amaçlanır. Son bölümdeki çocuklar için genel değerlendirme ölçeğinde ise çocuğun işlevselliği değerlendirilir. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yayınlanmıştır[263].

### **3.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması**

DEHB li çocuğu olan annelerden ve sağlıklı çocuğu olan kontrol grubu annelerden en az 8 saatlik gece açlığından sonra jelli biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan alınmıştır ve örnekler bekletilmeden 4<sup>0</sup>C ve 4000 rpm de 5 dakika süre ile santrifuj edilmiştir. Serum kısmı alınarak 2 bölüme ayrılmış ve ependorf tüplerde -80<sup>0</sup>Cde analiz yapıncaya kadar saklanmıştır. Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarın’da serumlardaki anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Amfifizin, MPO ve 8-OHdG düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür.

### 3.6.1. Anti-Yo (PCA-1) Ölçümü

Human(PCA-1) ELISA kit (SunRed CN:201-12-0574) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

**Standart Hazırlama:** Stok standart (12,8 ng/mL)

**Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma:** 5 adet temiz tüp yazılarak (6.4,3.2,1.6,0.8,0.4 ng/mL) 120µl Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 120 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde son tüpe kadar devam edildi. Son kuyucuğa sadece standart dilüent eklendi.

#### Çalışma Prosedürü

1. Blank kuyucuğuna: Örnek, PCA-1 antibodisi ile işaretlemiş biotin ve Streptavidin-HRP eklenmedi sadece Chromogen Solution A-B stop solüsyonu eklendi.
2. Standart kuyucuğuna: 50 µl standart, 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. (Standartlar Biotin ile işaretli)
3. Test kuyucuğu: 40 µl örnek, 10 µl PCA-1 antibodisi ile işaretlemiş biotin ve 50µl Streptavidin-HRP eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi. 4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+870ml d H<sub>2</sub>O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
5. 50 µl Chromogen Solution A ve 50 µl Chromogen Solution B eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 10 dk 37°C'de karanlık ortamda inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

**Assay range:** 0,05-10 ng/ml

**Sensitivity:** 0,042 ng/ml

### 3.6.2. Anti-Hu (ANNA1) Ölçümü

Human ANNA1 ELISA kit (Fine Test CN:EH2638) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

**Standart Hazırlama:** Liyofilize halde olan standart (100 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample &Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

**Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma:** 7 adet temiz tüp yazılarak (50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 ng/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

**Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama:** Konsantre Biyotin solüsyonu 1:100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

**Konsantre SABC çalışma solüsyonu hazırlama:** Konsantre HRP Konjugat 1:100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

#### Çalışma Prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H<sub>2</sub>O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H<sub>2</sub>O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.



7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi (karanlık ortamda).

8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

**Assay range:**1,563-100 ng/ml

**Sensitivity:**<0,938 ng/ml

### 3.6.3. Anti-Ri (ANNA-2) Ölçümü

Human (ANNA-2/Ri) ELISA kit (Sun Red CN:201-12-0576) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

**Standart Hazırlama:** Pozitif ve Negatif kontroller kullanılarak yapıldı.

#### Çalışma Prosedürü

1. Blank kuyucuğuna: 50 µl sample dilüent eklendi.
2. Standart kuyucuğuna: 50 µl pozitif ve negatif kontrol eklendi.
3. Test kuyucuğu:10 µl örnek, 40 µl sample dilüent eklenerek yapışkan film ile kaplandı ve 30 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+870ml d H2O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
5. Tüm kuyucuklara (blank hariç) 50 µl HRP-conjugate eklenerek 30 dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+870ml d H2O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. Tüm kuyucuklara 50 µl Chromogen Solution A ve 50 µl Chromogen Solution B eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 10dk 37°C'de karanlık ortamda inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

### 3.6.4. Anti-Amfifizin (Anti-AMPH) Ölçümü

Human anti-AMPH ELISA kit (Fine Test CN:EH2621) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

**Standart Hazırlama:** Liyofilize halde olan standart (2000 pg/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample &Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

**Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma:** 7 adet temiz tüp yazılarak (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

**Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama:** Konsantre Biotin Solüsyonu 1:100 oranında Biotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

**Konsantre SABC çalışma solüsyonu hazırlama:** Konsantre HRP Konjugat 1:100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

### Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H2O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H2O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.

7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi (karanlık ortamda).

8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

**Assay range:**31,25-2000 pg/ml

**Sensitivity:**<18,75 pg/ml

### 3.6.5. 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

8-OHdG ELISA kit (Fine Test CN:EU2548) yöntemine göre çalışıldı. Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

**Standart Hazırlama:** Liyofilize halde olan standart (100 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Sample &Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

**Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma:** 7 adet temiz tüp yazılarak (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 ng/mL) 300µl Sample &Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunun 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

**Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama:** Konsantre Biyotin solüsyonu 1:100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

**Konsantre SABC Konjugat çalışma solüsyonu hazırlama:** Konsantre HRP Konjugat 1:100 oranında SABC Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

### Çalışma Prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.

2. 96 kuyucuklu playte 50 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklenip hemen Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 50 µl eklenerek 45 dk 37°C'de inkübe edildi.

3. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30ml konsantre wash+750ml d H<sub>2</sub>O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
4. 100 µl SABC Konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C’de inkübe edildi.
5. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu(30ml konsantre wash+750ml d H<sub>2</sub>O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
6. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C’de inkübe edildi(karanlık ortamda).
7. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutulularak tespit edildi.

**Assay range:**1,563-100 ng/ml

**Sensitivity:**<0,938 ng/ml

### 3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 paket yazılım programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin sıklık ve yüzdeleri için belirtici istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. Normal dağılım için Shapiro-Wilk normalite testi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadıkları için nonparametrik testler kullanıldı. Veriler medyan (min-max) olarak ifade edildi. Sürekli ve ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç veya daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması

Çalışmamıza hasta grubundan DEHB tanılı çocuğu olan 40 (%48,7) sağlıklı anne ve kontrol grubundan 42 (%51,2) sağlıklı anne toplam 82 kişi alınmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında annelerin yaşları ( $p>0,05$ ), beden kitle indexleri (BKİ) ( $p>0,05$ ), sahip olduğu çocuk sayısı ( $p>0,05$ ), eğitimleri ( $p>0,05$ ) yönünden değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.( Tablo-4)

**Tablo-3:** Hasta ve Kontrol Grubundaki Annelerin Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması  
(Min: Minimum, Max: Maksimum)

|  | <b>Hasta (n=40)</b> | <b>Kontrol (n=42)</b> | <b><i>p</i>*</b> |
|--|---------------------|-----------------------|------------------|
| <b>Annenin yaşı (yıl)</b><br>Median (min-max)        | 35 (24-47)          | 34 (22-49)            | 0,710            |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b><br>Median (min-max)    | 26,70 (18,03-33,78) | 25,51 (18,83-30,12)   | 0,244            |
| <b>Eğitimi (yıl)</b><br>Median (min-max)             | 5(0-16)             | 5(0-16)               | 0,587            |
| <b>Sahip Olduğu Çocuk Sayısı</b><br>Median (min-max) | 3 (2-9)             | 2,5 (1-9)             | 0,460            |
| *Mann-Whitney U                                      |                     |                       |                  |

Hasta grubundaki annelerin 6 (% 15) 'sının diğer çocuklarında da herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Bu 6 kardeşin hepsinde de DEHB tanısı mevcuttu. Kontrol grubundaki annelerin hiçbir çocuğunda herhangi bir psikiyatrik hastalık yoktu. İstatistiksel olarak hasta grubunda diğer çocuklarda psikiyatrik hastalık öyküsü anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo-5).

Hasta grubundaki annelerin 1 (%2,5) 'inde ve kontrol grubundaki annelerin 1 (%2,38) 'inde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü vardı.

**Tablo-4:** Hasta Ve Kontrol Gruplarında Diğer Çocuklarda Bilinen Herhangi Bir Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Dağılımı

|  |            | <b>Hasta<br/>n(%)</b> | <b>Kontrol<br/>n(%)</b> | <b>Toplam</b> | <b>p*</b>    |
|--|------------|-----------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| Diğer çocuklarda bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalık | <b>Yok</b> | 34(%85)               | 42 (%100)               | 76 (%92,6)    | <b>0,011</b> |
|  | <b>Var</b> | 6(%15)                | 0 (%0)                  | 6 (%7.3)      |              |
| <b>Toplam</b>  |            | 40                    | 42                      | 82            |              |

\*Fisher Exact Test

#### 4.2. Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG Değerleri İle İlgili Bulgular

Hasta grubundaki annelerin 3'ünde (%7,5) anti-Ri antikor pozitifliği bulunurken, kontrol grubundaki annelerin 6'sında anti-Ri antikor pozitifliği bulunmuştur ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır( $p>0,05$ ) (Tablo-6)

**Tablo-5:** Grupların Anti-Ri Pozitifliğine Göre Dağılımı

| <b>Anti-Ri</b>           | <b>Hasta (n=40)</b> | <b>Kontrol (n=42)</b> | <b>p*</b> |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Pozitif<br/>n (%)</b> | 3(%7,5)             | 6(%14,2)              | 0,483     |
| <b>Negatif<br/>n (%)</b> | 37(%92,5)           | 36(%85,7)             |           |

\*Fisher Exact Test

8-OHdG analizinde hasta grubundaki annelerin serum 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Anti-Hu değerleri hasta grubuna göre kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur( $p<0,05$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında diğer parametrelerle ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo-6:** Hasta Grubunun, Kontrol Grubu İle Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG Değerleri Açısından Karşılaştırılması

|   | <b>Hasta (n=40)</b> | <b>Kontrol (n=42)</b> | <b>p*</b>    |
|---|---------------------|-----------------------|--------------|
| <b>Anti-Yo</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)        | 1,83(0,82-4,58)     | 2,01 (0,69-6,75)      | 0,361        |
| <b>Anti-Hu</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)        | 1,73(1,56-5,03)     | 1,89(1,60-5,70)       | <b>0,000</b> |
| <b>Anti-Amfifizin</b> (pg/ml)<br>Median (min-max) | 36,67(27,86-102,33) | 35,76(27,99-101,97)   | 0,528        |
| <b>8-OHdG</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)         | 69,76(14,65-77,32)  | 25,51(18,83-30,12)    | <b>0,002</b> |
| *Mann-Whitney U                                   |                     |                       |              |

**Tablo-7:** Hasta grubu annelerin çocuklarının DEHB görünümlerine göre dağılımı

|                     |                           |            |
|---------------------|---------------------------|------------|
| <b>DEHB Görünüm</b> | Dikkat eksikliği          | 12 (% 30)  |
|                     | Birleşik                  | 27 (%67,5) |
|                     | Hiperaktivite/dürtüsellik | 1 (%2,5)   |

Hasta grubu annelerin çocuklarında DEHB görünümleri açısından 1 tane hiperaktivite/dürtüsellik baskın görünümünde DEHB'li çocuğu olan anne olduğu için gruplar arasında Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG parametreleri açısından istatistiksel analiz yapılamamıştır. Sadece dikkat eksikliği baskın ve birleşik görünümde DEHB'li çocuğa sahip hasta grubu anneleri arasında yapılmıştır. Dikkat eksikliği baskın görünümlü DEHB' li çocuğu olan annelerle, birleşik görünümlü DEHB' li çocuğu olan annelerin Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-10).

**Tablo-8:** Dikkat eksikliği baskın görünümlü DEHB' li çocuğu olan annelerle, birleşik görünümlü DEHB'li çocuğu olan annelerin Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfizinin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

|   | <b>Dikkat Eksikliği Baskın Görünüm</b> | <b>Birleşik Görünüm</b> | <b>p*</b> |
|---|--|-------------------------|-----------|
| <b>Anti-Yo</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)        | 1,82(0,82-4,58)                        | 1,82(1,01-3,98)         | 0,648     |
| <b>Anti-Hu</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)        | 1,73(1,56-2,38)                        | 1,73(1,56-5,03)         | 0,692     |
| <b>Anti-Amfizinin</b> (pg/ml)<br>Median (min-max) | 36,67(30,36-102,33)                    | 36,82(27,86-69,22)      | 0,939     |
| <b>8-OHdG</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)         | 72,63(17,15-75,70)                     | 68,49(14,65-77,32)      | 0,616     |
| *Mann-Whitney U                                   |  |                         |           |

**Tablo-9:** DEHB'li çocuklarının belirti şiddetine göre hasta grubu annelerin dağılımı

|                     |       |            |
|---------------------|-------|------------|
| <b>DEHB şiddeti</b> | Hafif | 7 (%17,5)  |
|                     | Orta  | 13 (%32,5) |
|                     | Ağır  | 20 (%50,0) |

Hasta grubundaki anneler; çocuklarındaki hafif, orta, ağır düzeyde DSM-5 e göre belirlenen DEHB belirti şiddetine göre karşılaştırıldığında Anti-Yo değerinde göre anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Şiddet düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında orta düzeyde belirti şiddetine sahip çocuğu olan annelerin Anti-Yo değerleri, hafif düzeyde belirti şiddetine sahip çocuğu olan annelere göre anlamlı yüksek bulunmuştur( $p<0,05$ ). Ayrıca orta düzeyde belirti şiddetine sahip çocuğu olan annelerin Anti-Yo değerleri, ağır düzeyde belirti şiddetine sahip çocuğu olan annelere göre de anlamlı yüksek bulunmuştur( $p<0,05$ ).

DEHB belirti şiddetine göre diğer parametrelerle ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-12).



**Tablo-10:** Hasta grubundaki annelerin DEHB’li çocuklarının hafif, orta, ağır düzeyde belirti şiddetine göre Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

| Şiddet Düzeyi   | Hafif (n=7)         | Orta(n=13)         | Ağır(n=20)          | $p^*$        |       |              |
|---|---------------------|--------------------|---------------------|--------------|-------|--------------|
|   |                     |                    |                     | $p^1$        | $p^2$ | $p^3$        |
| <b>Anti-Yo</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)  | 1,50<br>(1,16-2,08) | 2,23(1,01-4,58)    | 1,71(0,82-3,16)     | <b>0,029</b> | 0,319 | <b>0,041</b> |
| <b>Anti-Hu</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)  | 1,68(1,57-1,89)     | 1,75(1,65-5,03)    | 1,74(1,56-2,38)     | 0,104        | 0,135 | 0,912        |
| <b>Anti-Amfifizin</b> (pg/ml)<br>Median (min-max)   | 39,84(30,25-69,22)  | 38,87(27,86-51,72) | 35,60(28,83-102,33) | 0,968        | 0,698 | 0,941        |
| <b>8-OHdG</b><br>(ng/ml)<br>Median (min-max)  | 68,49(31,74-77,02)  | 72,98(14,65-77,32) | 67,73(17,15-75,70)  | 0,663        | 0,956 | 0,417        |
| $p^1$ Hafif –Orta Şiddet, $p^2$ Hafif- Ağır Şiddet, $p^3$ Orta- Ağır Şiddet<br>* Mann-Whitney U |                     |                    |                     |              |       |              |

**Tablo-11:** DEHB’ li çocuğunun cinsiyetine göre annelerin dağılımı

|                             | Erkek      | Kız       | Toplam |
|-----------------------------|------------|-----------|--------|
| DEHB’li çocuğunun cinsiyeti | 27 (%67,5) | 13 (32,5) | 40     |

Hasta grubundaki annelerin DEHB’li çocuklarının cinsiyetine göre Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında bu parametrelerle ilgili anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-13).

**Tablo-12:** : Hasta grubundaki annelerin DEHB’li çocuklarının cinsiyetine göre Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

|   | <b>Erkek</b>       | <b>Kız</b>          | <b>p*</b> |
|---|--------------------|---------------------|-----------|
| <b>Anti-Yo</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)        | 1,84(0,82-3,98)    | 1,82(1,37-4,58)     | 0,874     |
| <b>Anti-Hu</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)        | 1,73(1,56-5,03)    | 1,77(1,59-2,33)     | 0,919     |
| <b>Anti-Amfifizin</b> (pg/ml)<br>Median (min-max) | 36,82(30,25-69,22) | 31,38(27,86-102,33) | 0,220     |
| <b>8-OHdG</b> (ng/ml)<br>Median (min-max)         | 71,18(14,65-77,02) | 67,06(31,74-77,32)  | 0,988     |
| * Mann-Whitney U                                  |                    |                     |           |

**Tablo-13:** Hasta grubundaki annelerin DEHB’li çocuklarının Hiperaktivite/Dürtüsellik ve Dikkat Eksikliği skoru ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon

|  | <b>Median (min-max)</b> | Anti-Yo(ng/ml)<br><b>p*</b> | Anti-Hu(ng/ml)<br><b>p*</b> | Anti-Amfifizin(pg/ml)<br><b>p*</b> | 8-OHdG (ng/ml)<br><b>p*</b> |
|--|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Dikkat Eksikliği Skoru</b>          | 19,50(9,00-27,00)       | 0,99                        | 0,12                        | 0,86                               | 0,44                        |
| <b>Hiperaktivite/Dürtüsellik Skoru</b> | 16,00(00,00-27,00)      | 0,84                        | 0,26                        | 0,32                               | 0,59                        |
| * Spearman’s Rho                       |                         |                             |                             |                                    |                             |

Hasta grubundaki annelerde; DEHB li çocuklarındaki hiperaktivite/dürtüsellik skoru ve dikkat eksikliği skoru ile Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG değerleri arasındaki fark Spearman korelasyon testi ile test edilmiştir ancak herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hasta ve kontrol grubundaki annelerin sosyodemografik verileri incelendiğinde, yaş, eğitimi, sahip olduğu çocuk sayısı, BKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Hasta grubundaki annelerin 6 (%15)'sının diğer çocuklarında herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu. Bu çocukların hepsinde DEHB tanısı vardı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

DEHB etyolojisinde en temel rolü genetik etkenlerin oynadığı düşünülmektedir. Özellikle aile çalışmalarında DEHB'li çocukların hem ailelerinde hem de kardeşlerinde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında riskin 2-8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir[47]. Çalışmamıza alınan annelerin DEHB'li çocuklarının kardeşlerinde %15 oranında DEHB tanısı olmasını literatürle uyumlu görmektedir.

Etyolojide en büyük rolü genetik etkenler oynamakta fakat eşlik eden çevresel, biyolojik faktörlerle birlikte DEHB'nin ortaya çıkması için gerekli nörobiyolojik yapının geliştiği düşünülmektedir. Açıklanmaya çalışılan immun sistem bozukluğu, prenatal stres gibi altta yatan mekanizmalar da bu çevresel ve biyolojik faktörlerden bazılarıdır. Yapılan çalışmalar hastada ve annede otoimmün hastalık öyküsünün artmış DEHB riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir[130]. Özellikle immun bileşenleri olan maternal multipl skleroz ve romatoid artrit gibi kronik maternal hastalıkların sırasıyla % 80 ve % 70 daha yüksek DEHB oranları ile ilişkili bulunmuştur[131]. Merkezi sinir sistemini etkileyen otoantikörlerin da (antinöronal antikolar) otizm, şizofreni ve limbik ensefaliti içeren birçok nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynadığı öne sürülmüştür[150-152]. Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin gibi paraneoplastik antinöronal antikörler ise özellikle tümörlerle ilişkili olmasına rağmen (en sık küçük hücreli akciğer, meme ve overyan tümörler), sebebi bilinmeyen nörolojik sendromu olan hastalarda ve bazen de sağlıklı bireylerde tespit edilmiştir [12]. Serebellar dejenerasyon ile en çok ilişkili antikörler anti-Yo, Tr, Hu, Ma2 ve Ri'dir [160, 161]. Serebellum ise çalışma belleği, yanıt inhibisyonu, dikkat kayması, ödül ve zamansal bilginin işlenmesi dahil olmak üzere (DEHB) ile ilgili birçok bilişsel fonksiyonun altında yatan sinirsel devrelerin temel bir bileşenidir[102-105]. Passarelli ve ark. 'nın DEHB hastalarında immün yanıtın olası bir belirteci olarak özellikle paraneoplastik serebellar dejenerasyon ilişkili bu Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin gibi paraneoplastik antinöronal antikörlerin rolünü araştırdıkları öncül çalışmasında; DEHB hastalarında anti-Purkinje hücre

antikorlarına karşı kontrollerle karşılaştırıldığında, bağışıklık sisteminde otoimmün sistemin rolünü düşündüren, anlamlı şekilde daha yüksek bir immünoreaktivite bulmuşlardır[16]. Bu çalışmada Passarelli ve ark, 30 çocuk DEHB hastasının 26'sındaki indirekt immünofloresan yöntemiyle serumda anti-Yo antikorlarını pozitif saptamış, 27 sağlıklı kontrolün hiçbirinde ise anti-Yo antikorları saptamamışlardır. Ek olarak, DEHB tanısı olmayan ancak başka psikiyatrik hastalığı olan gruptaki 19 çocuktan karşıt olma ya da davranış bozukluğu ve disleksisi olan 5 çocuğun serumlarında anti-Yo pozitif bulmuşlardır. Aynı çalışmaya göre diğer antikorlarla ilgili anlamlı pozitiflik bulunmamıştır[16]. Buna benzer bir çalışmada da Anti-Yo antikorları DEHB' grubunda( % 77.58) kontrol grubunda (% 22.42) göre daha büyük oranda bulunmuş ve Anti-Yo antikorları pozitif DEHB'li hastalarda kontrol grubuna göre, interlökin 6 (IL-6) ve IL-10 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir[17]. Fakat Bjørn Ivar ve ark. nın 169 erişkin DEHB hastasında anti-Yo, anti-Ri, anti-Hu ve amfifizin de içeren 8 adet paraneoplastik sendromla ilişkili anti-nöronal antikora baktıkları çalışmalarında; erişkin DEHB hastalarının serumlarında anti-Yo gibi nöronal PNS antikorları saptamamışlar fakat bazı hastaların Purkinje hücrelerindeki diğer proteinlere karşı antikorları olduğunu bulmuşlardır[172]. Ayrıca Çetin ve ark.'ları da 60 adet 6-12 yaş DEHB li çocuk ve kontrol grubunu içeren çalışmalarında; kombine tip DEHB olguları ve kontrol grubundaki tüm olgularda anti-Yo, anti-Ri ve anti-Hu antikorlarını seronegatif olarak bulmuştur [182].

Literatürde Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin antikorları şu ana kadar ki çalışmalar da DEHB'li çocuklarda değerlendirilmiş ancak DEHB'li çocuğa sahip annelerde değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu birbirleriyle karşılaştırıldığında, anti-Yo, anti-Ri ve anti-Amfifizin parametrelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yukarıda bahsedilen çocuklarda yapılan bu ilk 2 çalışma antinöronal antikörlerin DEHB'deki rol oynayabileceğini desteklerken diğer 2'si desteklememektedir. Literatür bilgisi göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın bulguları annedeki Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amfifizin oto-antikörlerinin DEHB'deki serebellar disfonksiyonda ve/veya DEHB gelişiminde yer almadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubunda Anti-Hu düzeyi, hasta grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Bazı çalışmalarda bu antikörlerin bazen sağlıklı bireylerde de yüksek bulunabileceği belirtilmiştir [12]. Bu, kontrol grubumuzdaki Anti-Hu düzeyinin yüksekliğini belki açıklayabilir. Ayrıca katılımcı sayısının az olması da bunda bir etken olabilir.

Çalışmamızda hasta grubundaki anneler; çocuklarındaki hafif, orta, ağır düzeyde DEHB belirti şiddetine göre karşılaştırıldığında Anti-Yo düzeyi açısından anlamlı farklılık bulundu. Şiddet düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında orta düzeyde belirti şiddetine sahip çocuğu olan annelerin Anti-Yo değerleri, hafif ve ağır düzeyde belirti şiddetine sahip çocuğu olan annelere göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç, altgrupların sayıca az olması ile ilişki olabilir.

Hasta grubunda DEHB görünümüleri açısından 1 tane hiperaktivite/dürtüsellik baskın görünümünde DEHB'li çocuğu olan anne olduğu için gruplar arasında istatistiksel analiz yapılamadı. Sadece dikkat eksikliği ve birleşik görünümde DEHB'li çocuğa sahip hasta grubu anneleri arasında analiz yapıldı. Dikkat eksikliği ve birleşik görünümde DEHB'li çocuğa sahip anneler arasında Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Anti-Amfifizin ve 8-OHdG parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca hasta grubu DEHB'li çocuklarının cinsiyetine göre Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin ve 8-OHdG parametreleri açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlar DEHB alt tiplerinin ve cinsiyetin bu parametrelerin düzeyine etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozukluğun oksidatif stres arasındaki ilişkini gösterilmiştir.[206-208]. Artan kanıtlar oksidatif stresin bir nörogelişimsel bozukluk olan otizmin patofizyolojisinde rol oynadığı, protein ve DNA hasarına neden olduğunu göstermektedir[211]. Oksidatif stresin DEHB nin de etyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır. Erişkin DEHB hastalarını içeren oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada toplam oksidan seviyenin arttığı ve olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı, sonuç olarak da erişkin DEHB'de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir [24].

Literatürde çocuklarda DEHB'de oksidatif stresle ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların birinde oksidatif stresin güvenilir bir belirleyicisi olarak işlev gören ana zincir reaksiyonlarının parçalanma ürünü olan plazma malondialdehid (MDA) düzeyi, DEHB olan çocuklarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur [213]. Varol ve ark., DEHB olan çocuklarda başka bir düşük seviyeli oksidan bir madde olan NO seviyesini düşük bildirmişlerdir[214]. Fakat Dvoráková ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise DEHB olan çocuklarda düşük total antioksidan düzeyleri bulunmuştur[215]. Yine DEHB'li çocuk ve ergenlerde SOD, GSH-Px ve CAT

antioksidan enziminin yanı sıra NO + NO<sub>2</sub> ve MDA oksidantlarının düzeylerini araştırdığı başka bir çalışmada, hastaların NO ve MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek, GSH-Px aktiviteleri kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuş fakat SOD ve CAT aktivitesinde ise istatistiksel farklılık bulunmamıştır [217]. Yapılan bu çalışmalar DEHB'li çocuklarda oksidatif stresle ilgili parametrelerde değişiklikler olduğunu göstermektedir.

8-OHdG, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir ve DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak kullanılmaktadır. Literatürde 8-OHdG ile ilgili DEHB tanılı çocuklarda yapılan çalışmalara bakıldığında, DEHB'li çocuğa sahip annelerde yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır. DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmaların birinde; 6-12 yaş 30 DEHB li çocukta MDA, 8-OHdG, AOPP ve PON1 ve tiyol düzeyleri değerlendirilmiştir. DEHB'li çocuklarda kontrollere göre MDA ve 8-OHdG oksidan parametreleri düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. AOPP, PON1 ve tiyol düzeyleri ile ilgili gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır[26]. Başka bir çalışmada Saf DEHB, DEHB + YDB ve kontrol grupları arasında serum GPx, SOD, CoQ ve 8-OHdG düzeylerinde anlamlı fark gösterilmemiştir[25]. Yakın zamanda yapılan DEHB'de hem oksidatif stres hem de immün sistem bozukluğunun değerlendirildiği kapsamlı bir araştırmada; DEHB (6-12 yaş) ve kontrol grubu arasında idrar 8-OHdG düzeyi ile birlikte oksidatif stresle ve immün sistem ile ilgili birçok biyomarker karşılaştırılmıştır. Çalışmaya göre DEHB hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek plazma MDA ve daha yüksek üriner 8-OHdG düzeyleri için bir eğilim bulunmuştur[218]. Yapılan bu çalışmaların birinde DEHB'li çocuklarda 8-OHdG düzeyi düşük bulunmuş, diğerinde anlamlı farklılık bulunmamış, sadece birinde idrar 8-OHdG düzeyinde yüksek eğilim bulunmuştur. 8-OHdG daha önce DEHB'li annelerde çalışılmamış olup, çalışmamızda ise DEHB'li çocuğu olan annelerin serum 8-OHdG düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Bu bulgumuz bize, DEHB'li çocuk annelerinin DNA'larının oksidatif hasara maruz kaldığını düşündürmüştür.

Literatürde DEHB belirtilerine yol açan prenatal stresle ilişkili birçok faktörden bahsedilmiştir. Maternal stres (psikososyal faktörler, göç, hortum gibi nedenlere bağlı olarak), anksiyete, depresyon bunlardan bazılarıdır. Prenatal stresin bilişsel, davranışsal, fiziksel ve duygusal sorunların yanı sıra[27-29] otizm[30] ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu [31] ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prenatal stresin bu sorunlara neden olduğu mekanizma hala belirsizdir, ancak bazı hipotezler mevcuttur. Prenatal stresin olası etki mekanizmalarından biri

olan HPA aksın aktivitesinin, özellikle maternal stresin fetus üzerindeki etkilerine aracılık etmede anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek stresli durumlarda, yüksek maternal kortizol plasenta kapasitesini aşabilir, plasenta bariyerini geçebilir ve gelişen beyni ve/veya ‘programını‘ fetal HPA eksenini etkileyebilir [237]. Diğer mekanizmalardan diğeri ise stres sırasında ortaya çıkan sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun, daha sonra fetusa kan akışını azaltan uterin arter direncinde bir artışa neden olduğu ve kan akışındaki bu azalmanın da beyin de dahil olmak üzere organların gelişimini engellediğidir. Prenatal strese bağlı fetüsün kan akımının azalması hipoksi ile ilişkili olarak fetal beyinde oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanmış olabilir. Fetal dokular ise oksidatif strese hassastırlar, erişkinlere göre daha yüksek demir ve bakır seviyeleri içerir ve oksidatif saldırıyı azaltmak için gereken yeterli enzimatik detoksifikasyon sistemlerine sahip değildirler. Özellikle ratlarda yapılan çalışmalarda fetal dokuların oksidatif strese hassas olduğu gösterilmiştir[250-252]. Oksidatif stres, yenidoğanlarda meydana gelen hipoksi ile ilişkili beyin hasarı[253], prenatal kokain zehirlenmesinin postnatal sonuçları [255-257] ve fetal alkol sendromu[258-260] gibi birçok durumda da rol oynayabilmektedir. Artan oksidatif stres, membran lipidlerinin ve membranla ilişkili proteinlerin (örn., Nörotransmitter reseptörleri) peroksidasyonu yoluyla, azalmış membran akışkanlığı ve değiştirilmiş nörotransmitter reseptörü ve taşıyıcı fonksiyonu ile yapısal nöronal hasara ve böylece anormal nörotransmitter düzenlemesine yol açabilir[223, 224]. Ayrıca dopamin, antioksidan savunma zayıf olduğunda oto-oksidasyona karşı oldukça hassastır[227] ve ortaya çıkan dopamin sitotoksitesi, örneğin prefrontal korteks ve bazal ganglionlarda, dikkat ve aktivite ile ilgili beyin hasarına neden olabilir[228]. Çalışmamızın sonuçları DEHB’li çocukların annelerinde oksidatif DNA hasarının arttığını göstermektedir. Annedeki bu artmış oksidatif stres, fetüs beyin gelişiminde bozulmalara yol açmış olabilir ve DEHB etyolojisinde prenatal stresin, gebelik döneminde çocukları etkileyen altta yatan mekanizmalarından biri olabilir.

Sonuçta nöronal hasara yol açan yüksek oksidatif stres ve immün fonksiyon bozukluğu, nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojik sürecinde rol oynuyor gibi görünmektedir. DEHB'nin immün ve oksidan-antioksidan dengesizlikleri ile ilişkisine dair kanıtlar, hatta DEHB tedavisi olarak antioksidan ve/veya immünomodülatör besin takviyeleri (örneğin polifenoller) için de bir potansiyel sunmaktadır. Örneğin DEHB’li çocuklarda antioksidan etkileri olan Pycnogenol® uygulaması, DEHB semptomları üzerinde plaseboya kıyasla olumlu etkilere neden olmuştur[264, 265]. Ayrıca ratlarda yapılan bir çalışmada doğum öncesi antioksidan tedavi (N-asetilsistein)nin rat yavrularındaki oksidatif stresin artmasına bağlı olarak gelişen gecikmiş sinaptik plastisite

bozulmalara ve mekansal bellek süreçlerinin bozulmalarını tersine çevirdiği gösterilmiştir[262]. Benzer şekilde gebelik döneminde annedeki oksidatif stresin değerlendirilmesi ve uygun şekilde yönetilmesi de DEHB gelişim riskini azaltıcı katkı sağlayabilir ve diğer çocuklarının DEHB gelişim riskini azaltmada etkili olabilir.

### **Avantajlar ve Sınırlılıklar**

Çalışmamız vaka-kontrol çalışması olup gruplar arasında sosyodemografik veriler açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır. Son 2 hafta içinde herhangi bir ilaç, psikotrop ve/veya antioksidan kullanmaması, ayrıca bilinen nörolojik, genetik, psikiyatrik ve/veya diğer medikal hastalığı, mental retardasyon, kafa travması öyküsü olmayan ve sigara/alkol kullanımı olmayan hastalar çalışmaya alınarak immün sistemi ve oksidatif dengeyi etkileyecek faktörler devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır. Bunlar çalışmamızın avantajlarındanındır.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün az sayıda olması ve annedeki gebelik dönemindeki prenatal stres faktörlerinin belirlenmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındanındır.

### **5.1. Sonuç**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB); dikkat süresi kısalığı/dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur. Etiyolojide en temel rolü genetik etkenlerin oynadığı ve eşlik eden çevresel, biyolojik faktörlerle birlikte DEHB nin ortaya çıkması için gerekli nörobiyolojik yapının geliştiği düşünülmektedir. Ancak beynin birçok bölgesinin ve çeşitli nörotransmitterlerin DEHB belirtilerinin ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın, son zamanlarda DEHB etyolojisinde immün sistem anormalliklerine, serebellar disfonksiyonun rolüne, prenatal strese ve oksidatif strese yönelik birçok konu araştırılmaya devam edilmektedir. Araştırmamızın sonuçları göre DEHB'li çocuğu olan annelerde Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Amfifizin anti-nöronal antikörlerinin düzeylerinin ve anti-Ri pozitifliğinin kontrollerden farklı olmadığı fakat oksidatif DNA hasarının arttığını göstermektedir. Annedeki artmış bu oksidatif DNA hasarı DEHB'ye sebep olan prenatal stresin etki mekanizmalarından biri olabilir ve gebelik döneminde çocukları etkileyebilir. Bu açıdan düşünüldüğünde annedeki oksidatif stresi azaltmak için yapılacak müdahaleler, DEHB' si olan çocuğun diğer kardeşlerinde bu bozukluğun oluşma riskini



azaltabilir. Annedeki oksidatif stresin ve oksidatif DNA hasarının düzeylerinin DEHB ile ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. KAYNAKLAR

1. Diagnostic, A.P.A.J. and s.m.o.m. disorders, APA (2013). 2010; 5
2. Polanczyk, G., et al., The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 2007; 164(6): 942-8.
3. Fayyad, J., et al., Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 2007; 190: 402-9.
4. Semrud-Clikeman, M., et al., Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. 2000; 39(4): 477-84.
5. Ashtari, M., et al., Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 2005; 57(5): 448-55.
6. Castellanos, F.X., et al., Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 2002; 288(14): 1740-8.
7. Mackie, S., et al., Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 2007; 164(4): 647-55.
8. Berquin, P.C., et al., Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 1998; 50(4): 1087-93.
9. Schmahmann, J.D. and J.C. Sherman, The cerebellar cognitive affective syndrome *Brain*, 1998. 121 ( Pt 4): p. 561-79.
10. Ivry, R.B., et al., The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 978: 302-17.
11. Ito, M., Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci*, 2008; 9(4): 304-13.
12. Karim AR, H.R., El-Lahawi M, Bradwell AR Paraneoplastic neurological antibodies. *Autoantibodies*, ed. G.M. Shoenfeld Y, Meroni PL. California: Elsevier 2007; 2:
13. Lancaster, E. and J. Dalmau, Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*, 2012; 8(7):380-90.
14. Fournier, K.A., et al., Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*, 2010; 40(10): 1227-40.
15. Ali, N.H., et al., Maternal antineuronal antibodies and risk of childhood autism spectrum disorders: A case-control study. *J Chin Med Assoc*, 2016; 79(12): 661-4.
16. Passarelli, F., et al., Anti-Purkinje cell antibody as a biological marker in attention deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. 2013; 258(1-2): 67-70.

17. Donfrancesco, R., et al., Anti-Yo antibodies in children with ADHD: first results about serum cytokines. 2016; p. 1087054716643387
18. Mercan, U.J.Y.Y.Ü.V.F.D., Toksikolojide serbest radikallerin önemi. 2004; 15(1): 91-6.
19. Ng, F., et al., Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008; 11(6): 851-76.
20. Weber, G.F., The pathophysiology of reactive oxygen intermediates in the central nervous system. *Med Hypotheses*, 1994; 43(4): 223-30.
21. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007; **39**(1): 44-84.
22. Helbock, H.J., K.B. Beckman, and B.N. Ames, 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage, in *Methods in enzymology* Elsevier 1999; 156-66.
23. Selek, S., et al., Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. 2008; 79(2): 256-9.
24. Selek, S., et al., Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. 2012; 46(4): 451-5.
25. Simsek, S., et al., Antioxidant status and DNA damage in children with attention deficit hyperactivity disorder with or without comorbid disruptive behavioral disorders 2016; 26(2): 119-25.
26. Oztop, D., et al., Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. 2012; 45(10-11): 745-8.
27. King, S., et al., Prenatal maternal stress from a natural disaster predicts dermatoglyphic asymmetry in humans. 2009; 21(2): 343-53.
28. King, S. and D.P.J.S. Laplante, The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. 2005; 8(1): 35-45.
29. Talge, N.M., et al., Antenatal maternal stress and long- term effects on child neurodevelopment: how and why? 2007; 48(3- 4): 245-61.
30. Kinney, D.K., et al., *Prenatal stress and risk for autism*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008; 32(8): 1519-32.
31. Grizenko, N., et al., Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. 2008; 33(1): 10-1.
32. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub 2013;

33. santé, O.m.d.l., et al., The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines World Health Organization Vol. 1. 1992;
34. Barkley, R.A. and H. Peters, 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; 16(8): 623-30.
35. Palmer, E.D., S.J.C.P. Finger, and P. Review, An early description of ADHD (inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness'(1798) 2001; 6(2): 66-73.
36. Thome, J. and K.A.J.E.P. Jacobs, Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. 2004; 19(5): 303-6.
37. RA, B., A Handbook for Diagnosis and Treatment. History, ed. B. RA. New York: Guilford Publications 2006; 3: 3-75.
38. Schweitzer, J.B., T.K. Cummins, and C.A. Kant, Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Med Clin North Am*, 2001; 85(3): 757-77.
39. Diagnostic, A.P.A.J. and s.m.o.m. disorders, APA (1994). 1996; 4-5.
40. Willcutt, E.G., The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 2012; 9(3): 490-9.
41. Polanczyk, G. and L.A. Rohde, Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*, 2007; 20(4): 386-92.
42. Ercan, E.S., et al., Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2013; 7(1): 30- 1.
43. Lara, C., et al., Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*, 2009; 65(1): 46-54.
44. Simon, V., et al., Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2009; 194(3): 204-11.
45. Biederman, J., E. Mick, and S.V. Faraone, Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(5): 816-8.
46. Faraone, S.V., et al., Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57(11): 1313-23.

47. Guan, L., et al., A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. 2009; 14(5): 546-7.
48. Hebebrand, J., et al., A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. 2006; 11(2): 196-7.
49. Bacanlı, A.J.T.K.J.o.C.P.-S.T., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Genetik. 2015; 1(1): 6-11.
50. Prince, J.J.J.o.c.p., Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. 2008; 28(3): 39-45.
51. Mukaddes, N.M., Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar 2015; 1-172
52. C., G., *ADHD and its many associated problems*. Oxford University Press 2014;
53. Hart, H., et al., Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2012; 36(10): 2248-56.
54. Bush, G., E.M. Valera, and L.J.J.B.p. Seidman, Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. 2005; 57(11): 1273-84.
55. Barkley, R.A., Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 1997; 121(1): 65-94.
56. Pliszka, S. and A.W.G.o.Q. Issues, Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 46(7): 894-921.
57. Gurevitz, M., et al., Early markers in infants and toddlers for development of ADHD. *J Atten Disord*, 2014; 18(1): 14-22.
58. Latimer, K., et al., Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev*, 2012; 38(5): 611-28.
59. Galera, C., et al., Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Arch Gen Psychiatry*, 2011; 68(12): 1267-75.
60. Schlotz, W., et al., Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. 2010; 51(5): 594-602.
61. Loe, I.M. and H.M.J.J.o.p.p. Feldman, Academic and educational outcomes of children with ADHD. 2007; 32(6): 643-54.

62. Woodward, L.J., D.M. Fergusson, and L.J. Horwood, Driving outcomes of young people with attentional difficulties in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39(5): 627-34.
63. Langley, K., et al., Clinical and cognitive characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder, with and without copy number variants. 2011; 199(5): 398-403.
64. Miniksar, D.Y. and Ö.Ö.J.T.K.J.o.C.P.-S.T. ÖZCAN, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı. 2015; 1(1): 25-30.
65. Ercan, E., et al., Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. 2001; 8(3): 132-44.
66. Dereboy, C., et al., Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' teacher and parent rating scales. 2007; 18(1): 48-58.
67. Kaner, S., S. Büyüköztürk, and E.J.T.P.D. Iseri, The validity and reliability study of the Turkish version of Conners' Teacher rating scale-revised (CTRS-R). World Psychiatric Association Congress, July 12–16, Istanbul. 2006; 17: 227-8.
68. Çocuk, T.A.J.I.T.I.T., Kanada, ergenlerde davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği 1995;
69. Kaufman, J., et al., Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. 1997; 36(7): 980-8.
70. Karakaş, S.J.D.O., Ankara, BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. 2004;
71. Cantwell, D.P.J.J.o.t.A.A.o.C. and A. Psychiatry, Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. 1996; 35(8): 978-87.
72. Hechtman, L., Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2000; 9(3): 481-98.
73. Larson, K., et al., Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. 2011; 127(3): 462-70.
74. Barkley, R.A., Attention-deficit hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment Guilford Publications 2014;
75. Reale, L., et al., Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017; 26(12): 1443-57.

- 76.** Jensen, C.M. and H.C. Steinhausen, Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2015; 7(1): 27-38.
- 77.** Inci, S.B., et al., Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey. *J Atten Disord*, 2016.
- 78.** Gross-Lesch, S., et al., Sex- and Subtype-Related Differences in the Comorbidity of Adult ADHDs. *J Atten Disord*, 2016; 20(10): 855-66.
- 79.** Rasmussen, P., C.J.J.o.t.A.A.o.C. Gillberg, and A. Psychiatry, Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. 2000; 39(11): 1424-31.
- 80.** ADHD and its many associated problems. Oxford University Press 2014;
- 81.** Kooij, J.J., et al., Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *J Atten Disord*, 2012; 16(5 Suppl): 3-19.
- 82.** Biederman, J., et al., Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*, 2011; 45(2): 150-5.
- 83.** Shaw, M., et al., A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med*, 2012; 10: 99-100
- 84.** Seixas, M., M. Weiss, and U. Muller, Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*, 2012; 26(6): 753-65.
- 85.** Kooij, S.J., et al., European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, 2010; 10: 67-8.
- 86.** Stahl, S.M. and S.M. Stahl, *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications* Cambridge university press 2013;
- 87.** Görmez, V.J.T.K.J.o.C.P.-S.T., *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Tedavi Yaklaşımları: İlaç Tedavileri*. 2015; 1(1): 77-86.
- 88.** Faraone, S.V.J.P. and Therapeutics, Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths. 2009; 34(12): 678-9.
- 89.** SBE, T.E., *Disorders of attention and activity*. Fifth ed. 2008;
- 90.** Ö, Ö., *Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisi*, ed. Ö.M. Semerci B, Türkbay T 2015; 31-57.

91. Michelson, D., et al., Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. 2001; 108(5): 83-4.
92. Kratochvil, C.J., et al., Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2008; 2(1): 25-6.
93. Hirota, T., S. Schwartz, and C.U. Correll, Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014; 53(2): 153-73.
94. Biederman, J., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2008; 121(1): 73-84.
95. Moriyama, T.S., et al., Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD-a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr*, 2013; 18(6): 296-306.
96. Cohen, L.G., et al., Absence of effect of stimulants on the pharmacokinetics of desipramine in children. 1999; 19(6): 746-52.
97. Ghanizadeh, A., R.D. Freeman, and M. Berk, Efficacy and adverse effects of venlafaxine in children and adolescents with ADHD: a systematic review of non-controlled and controlled trials. *Rev Recent Clin Trials*, 2013; 8(1): 2-8.
98. Kutlu, A. and F.S.J.T.K.J.o.C.P.-S.T. Durak, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tedavi yaklaşımları: bütüncü yaklaşım. 2015; 1(1): 87-95.
99. Roostaei, T., et al., The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. 2014; 32(4): 859-69.
100. Schmahmann, J.D., Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004; 16(3): 367-78.
101. Morton, S.M. and A.J.J.T.n. Bastian, Cerebellar control of balance and locomotion. 2004, 10(3): 247-59.
102. Noreika, V., C.M. Falter, and K. Rubia, Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 2013; 51(2): 235-66.



103. Durston, S., J. van Belle, and P. de Zeeuw, Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2011; 69(12): 1178-84.
104. Strick, P.L., R.P. Dum, and J.A. Fiez, Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*, 2009; 32: 413-34.
105. Toplak, M.E., C. Dostader, and R. Tannock, Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods*, 2006; 151(1): 15-29.
106. Szekely, E., et al., Defining the Neural Substrate of the Adult Outcome of Childhood ADHD: A Multimodal Neuroimaging Study of Response Inhibition. *Am J Psychiatry*, 2017; 174(9): 867-76.
107. Rubia, K., et al., Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp*, 2007; 28(11): 1163-77.
108. Wolf, R.C., et al., Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*, 2009; 30(7): 2252-66.
109. Van Ewijk, H., et al., Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012; 36(4): 1093-106.
110. Tomasi, D. and N.D.J.B.p. Volkow, Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012; 71(5): 443-50.
111. Di Martino, A., et al., Unraveling the miswired connectome: a developmental perspective. *Neuron*, 2014; 83(6): 1335-53.
112. McAlonan, G.M., et al., Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Res*, 2007; 154(2): 171-80.
113. Valera, E.M., et al., Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. 2007; 61(12): 1361-9.
114. Ivanov, I., et al., Cerebellar morphology and the effects of stimulant medications in youths with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2014; 39(3): 718-26.
115. Durston, S., et al., Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. 2004; 43(3): 332-40.

116. Czerniak, S.M., et al., Areas of the brain modulated by single-dose methylphenidate treatment in youth with ADHD during task-based fMRI: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry*, 2013; 21(3): 151-62.
117. Bledsoe, J., M. Semrud-Clikeman, and S.R.J.B.p. Pliszka, A magnetic resonance imaging study of the cerebellar vermis in chronically treated and treatment-naive children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. 2009; 65(7): 620-4.
118. Shaw, P., et al., A multicohort, longitudinal study of cerebellar development in attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 2018; 59(10): 1114-23.
119. Yun, H.-S., et al., Treadmill exercise ameliorates symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder through reducing Purkinje cell loss and astrocytic reaction in spontaneous hypertensive rats. 2014; 10(1): 22-3.
120. Rapin, L., H. Poissant, and A. Mendrek, Atypical Activations of Fronto-Cerebellar Regions During Forethought in Parents of Children With ADHD. *J Atten Disord*, 2017; 21(12): 1050-8.
121. Picazio, S. and G.J.T.C. Koch, Is motor inhibition mediated by cerebello-cortical interactions? 2015; 14(1): 47-9.
122. Réus, G., et al., The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. 2015; 300: 141-54.
123. Allan, S.M. and N.J. Rothwell, Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2(10): 734-44.
124. Hassan, W., et al., Association of oxidative stress with psychiatric disorders. 2016; 22(20): 2960-74.
125. Sen, S., R. Duman, and G. Sanacora, Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 2008; 64(6): 527-32.
126. Kronfol, Z. and D.G. Remick, Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(5): 683-94.
127. Pollak, T.A., et al., The blood–brain barrier in psychosis. 2018; 5(1): 79-92.
128. Miyazaki, C., et al., Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. 2017; 17(1): 120-1.
129. Schans, J.V., et al., Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017; 74(Pt A): 139-48.

130. Nielsen, P.R., et al., Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study. 2017; 56(3): 234-40.
131. Instanes, J.T., et al., Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring of Mothers With Inflammatory and Immune System Diseases. *Biol Psychiatry*, 2017; 81(5): 452-9.
132. Buske-Kirschbaum, A., et al., Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. 2013; 38(1): 12-23.
133. Strickland, A.D.J.M.h., Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit–Hyperactivity disorder. 2014; 82(5): 522-8.
134. Toto, M., et al., Antibasal ganglia antibodies and antistreptolysin O in noncomorbid ADHD. 2015; 19(11): 965-70.
135. Giana, G., et al., Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psycho-stimulant therapy for ADHD. 2015; 278: 212-22.
136. Oades, R.D., et al., Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. 2010; 6(1): 32-3.
137. Zalcman, S., et al., Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res*, 1994; 643(1-2): 40-9.
138. Anisman, H., L. Kokkinidis, and Z.J.B.r. Merali, Interleukin-2 decreases accumbal dopamine efflux and responding for rewarding lateral hypothalamic stimulation. 1996; 731(1-2): 1-11.
139. Corominas-Roso, M., et al., IL-6 and TNF-alpha in unmedicated adults with ADHD: Relationship to cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology*, 2017; 79:67-73.
140. Serati, M., et al., Research Review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder—a systematic review. 2017; 58(12): 1290-300.
141. Verlaet, A.A., et al., Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014; 23(7): 519-29.
142. Oades, R.D., et al., Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication. 2010; 6(1): 29-30.
143. Mc Afoose, J. and B.T. Baune, Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009; 33(3): 355-66.

144. Brydon, L., et al., Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. 2008; 63(11): 1022-9.
145. Aarsland, T.I., et al., Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Behav Brain Funct*, 2015; 11(1): 36-7.
146. Nakanishi, H., Microglial functions and proteases. *Mol Neurobiol*, 2003; 27(2): 163-76.
147. Smith, T.F., et al., Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity. 2014; 165(8): 691-704.
148. Ribasés, M., et al., Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. 2008; 63(10):935-45.
149. Odell, D., et al., Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. 1997; 35(4): 181-6.
150. Margari, F., et al., Anti-brain autoantibodies in the serum of schizophrenic patients: a case-control study. 2013; 210(3): 800-5.
151. Braunschweig, D. and J. Van de Water, Maternal autoantibodies in autism. *Arch Neurol*, 2012; 69(6): 693-9.
152. Leypoldt, F., T. Armangue, and J. Dalmau, Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*, 2015; 1338: 94-114.
153. Dahm, L., et al., Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol*, 2014; 76(1): 82-94.
154. Swedo, S.E.J.N., Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: is there a connection? PANDAS: horse or zebra? 2010; 74(17):1397-9.
155. Hallett, J.J., et al., Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol*, 2000; 111(1-2): 195-202.
156. Rout, U.K., N.K. Mungan, and D.M. Dhossche, Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2012; 21(3): 141-7.
157. Berridge, K.C., The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007; 191(3): 391-431.
158. Shams'ili, S., et al., Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*, 2003; 126(Pt 6): 1409-18.

159. Eichler, T.W., et al., CDR2L antibodies: a new player in paraneoplastic cerebellar degeneration. 2013; 8(6): e66002
160. Ogita, S., et al., Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a patient with HER2/neu overexpressing breast cancer: a case report with a current literature review. *Breast J*, 2008; 14(4): 382-4.
161. Dalmau, J. and M.R. Rosenfeld, Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*, 2008; 7(4): 327-40.
162. Sutton, I.J., et al., Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol*, 2001; 49(2): 253-7.
163. Graus, F. and J. Dalmau, Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*, 2007; 20(6): 732-7.
164. Dalmau, J., et al., Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology*, 1991; 41(11): 1757-64.
165. Smitt, P.S., G. Manley, and J.J.N. Posner, Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. 1995; 45(10): 1873-8.
166. Darnell, R.B. and J.B. Posner, Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*, 2003; 349(16): 1543-54.
167. Verschuren, M.C., et al., A DNA binding protein in human thymocytes recognizes the T cell receptor-delta-deleting element psi J alpha. *J Immunol*, 1996; 156(10): 3806-14.
168. Storstein, A., B.K. Krossnes, and C.A. Vedeler, Morphological and immunohistochemical characterization of paraneoplastic cerebellar degeneration associated with Yo antibodies. *Acta Neurol Scand*, 2009; 120(1): 64-7.
169. Greenlee, J.E., et al., Purkinje cell death after uptake of anti-Yo antibodies in cerebellar slice cultures. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010; 69(10): 997-1007.
170. Graus, F., et al., Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci*, 1991; 106(1): 82-7.
171. Greenlee, J.E., et al., Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol*, 1995; 89(4): 341-5.
172. Haukanes, B.I., et al., Paraneoplastic syndrome-associated neuronal antibodies in adult ADHD. *J Neuroimmunol*, 2015; 288: 87-91.

- 173.** Luque, F.A., et al., Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*, 1991; 29(3): 241-51.
- 174.** Buckanovich, R.J., J.B. Posner, and R.B.J.N. Darnell, Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. 1993; 11(4): 657-72.
- 175.** Pittock, S.J., et al., Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc*, 2006; 81(9): 1207-14.
- 176.** Saiz, A., et al., Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. 2008; 131(10): 2553-63.
- 177.** Malter, M.P., et al., Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2010; 67(4): 470-8.
- 178.** Represa, A. and Y. Ben-Ari, Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends Neurosci*, 2005; 28(6): 278-83.
- 179.** Takenoshita, H., et al., Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 70(3): 386-9.
- 180.** Murinson, B.B. and J.B. Guarnaccia, Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology*, 2008; 71(24): 1955-8.
- 181.** Pittock, S.J., et al., Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*, 2005; 58(1): 96-107.
- 182.** Cetin, F.H., et al., Attention deficit hyperactivity disorder and anti-Purkinje autoantibodies: no link? 2018; 1-6.
- 183.** Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 2006; 160(1): 1-40.
- 184.** Gutteridge, J.M. and B.J.A.o.t.N.Y.A.o.S. Halliwell, Free radicals and antioxidants in the year a historical look to the future 2000; 899(1): 136-47.
- 185.** Wang, J.F., J.E. Azzam, and L.T. Young, Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*, 2003; 116(2): 485-9.
- 186.** See, V. and J.P. Loeffler, Oxidative stress induces neuronal death by recruiting a protease and phosphatase-gated mechanism *J Biol Chem*, 2001; 276(37): 35049-59.
- 187.** Altan N, S.D.A., Koca C, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2006; 31(2): 51-6.

- 188.** Erenel, G., D. Erbaş, and A.J.G.m.j. Arıcıoğlu, Serbest radikaller ve antioksidan sistemler 1992; 3(4):
- 189.** Al-Rawi, N.H., Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diab Vasc Dis Res*, 2011; 8(1): 22-8.
- 190.** Yagi, K., Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Adv Exp Med Biol*, 1994; 366: 1-15.
- 191.** Nair, U., et al., Lipid peroxidation-induced DNA damage in cancer-prone inflammatory diseases: a review of published adduct types and levels in humans. 2007; 43(8): 1109-20.
- 192.** Koca, N. and F.J.G.M.D. Karadeniz, Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. 2003; 16: 32-7.
- 193.** Onur, E., B. Tuğrul, and F.J.T.K.B.D. Bozyiğit, DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. 2009; 7(2): 61-70.
- 194.** Halliwell, B. and O.I. Aruoma, DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*, 1991; 281(1-2): 9-19.
- 195.** Dizdaroglu, M., et al., Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med*, 2002; 32(11): 1102-15.
- 196.** Dizdaroglu, M., Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett*, 2012; 327(1-2): 26-47.
- 197.** McDorman, K.S., et al., Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. 2005; 152(2-3): 107-17.
- 198.** Atmaca, E. and A.J.Y.Y.Ü.V.F.D. AKSOY, Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi. 2009; 20(2): 79-83.
- 199.** Yokuş, B. and D.Ü.J.T.K.J.o.M.S. Çakır, İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. 2002; 22(5): 535-43.
- 200.** De Martinis, B.S. and M.D.L.P.J.P.r. Bianchi, Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. 2002; 46(2): 129-31.
- 201.** Hu, C.W., M.R. Chao, and C.H. Sie, Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free Radic Biol Med*, 2010; 48(1): 89-97.

- 202.** Lovell, M.A. and W.R.J.A.o.n. Markesbery, Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. 2001; 58(3): 392-96.
- 203.** Kikuchi, A., et al., Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. 2002; 9(2): 244-8.
- 204.** Bogdanov, M.B., et al., Increased oxidative damage to DNA in a transgenic mouse model of Huntington's disease. 2001; 79(6): 1246-9.
- 205.** Fukuda, M., et al., The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels. 2008; 30(2): 131-6.
- 206.** Andreatza, A.C., et al., Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. J Affect Disord, 2008; 111(2-3): 135-44.
- 207.** Herken, H., et al., Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. 2007; 38(2): 247-52.
- 208.** Selek, S., et al., Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. 2008; 32(2): 487-91.
- 209.** Eker, B., et al., Şizofreni hastalarında oksidatif stres ve serbest radikal hasarının göstergesi olarak idrarda malondialdehit ölçümü. 2012;
- 210.** Nishioka, N. and S.E. Arnold, Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. Am J Geriatr Psychiatry, 2004; 12(2): 167-75.
- 211.** Rose, S., et al., Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. Transl Psychiatry, 2012; 2: 134-5.
- 212.** Alpak, G., et al., High catalase and low thiol levels in adult-ADHD patients. 2014; 24(2): 128-34.
- 213.** Spahis, S., et al., Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2008; 79(1-2): 47-53.
- 214.** Varol Tas, F., et al., Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. Neuropsychobiology, 2006; 53(4): 176-80.
- 215.** Dvorakova, M., et al., The effect of polyphenolic extract from pine bark, Pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Redox Rep, 2006; 11(4): 163-72.



- 216.** Sezen, H., et al., Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. 2016; 21(6): 248-53.
- 217.** Ceylan, M., et al., Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010; 34(8): 1491-4.
- 218.** Verlaet, A.A., et al., Oxidative stress and immune aberrancies in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a case–control comparison. 2018; 1-11.
- 219.** Fagundes, A.O., et al., Chronic administration of methylphenidate activates mitochondrial respiratory chain in brain of young rats. *Int J Dev Neurosci*, 2007; 25(1): 47-51.
- 220.** Gomes, K.M., et al., Antioxidant enzyme activities following acute or chronic methylphenidate treatment in young rats. *Neurochem Res*, 2008; 33(6): 1024-7.
- 221.** Martins, M.R., et al., Methylphenidate treatment induces oxidative stress in young rat brain. *Brain Res*, 2006; 1078(1): 189-97.
- 222.** Guney, E., et al., Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res*, 2015; 229(1-2): 310-7.
- 223.** Lopresti, A.L.J.A.A.D. and H. Disorders, Oxidative and nitrosative stress in ADHD: possible causes and the potential of antioxidant-targeted therapies. 2015; 7(4): 237-47.
- 224.** Kul, M., et al., Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder. 2015; 12(3): 361-2.
- 225.** Wu, A., Z. Ying, and F.J.E.n. Gomez-Pinilla, Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. 2006; 197(2): 309-17.
- 226.** Dufault, R., et al., Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. 2009; 5(1): 1-2.
- 227.** Iuga, C., J.R. Alvarez-Idaboy, and A.J.T.J.o.P.C.B. Vivier-Bunge, ROS initiated oxidation of dopamine under oxidative stress conditions in aqueous and lipidic environments. 2011; 115(42): 12234-46.
- 228.** El Adham, E.K., A.I. Hassan, and A.J.R.J.M.M.S. El Aziz El-Mahdy, Nutritional and metabolic disturbances in attention deficit hyperactivity disease. 2011; 6(1): 10-6.
- 229.** Linnet, K.M., et al., Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. 2003; 160(6):1028-40.

- 230.** Langley, K., et al., Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. 2007; 7(1): 26-7.
- 231.** Van den Bergh, B.R. and A.J.C.d. Marcoen, High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9- year- olds. 2004; 75(4): 1085-97.
- 232.** Van Batenburg- Eddes, T., et al., Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross- cohort consistency study. 2013; 54(5):591-600.
- 233.** Park, S., et al., Differential perinatal risk factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder by subtype. 2014; 219(3): 609-16.
- 234.** Kim, H.-W., et al., Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a Korean community sample. 2009; 6(4): 278-85.
- 235.** Schneider, M.L., et al., Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. 1999; 70(2): 263-74.
- 236.** Maccari, S., et al., Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003; 27(1-2): 119-27.
- 237.** Seckl, J.R. and M.C.J.N.R.E. Holmes, Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal'programming'of adult pathophysiology. 2007; 3(6): 479-80.
- 238.** Fisk, N.M. and V.J.B. Glover, Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. 1999; 318(7177): 153-7.
- 239.** Peña, C.J., C. Monk, and F.A.J.P.o. Champagne, Epigenetic effects of prenatal stress on 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. 2012; 7(6): 39791-2.
- 240.** Reynolds, R.M., et al., Maternal depressive symptoms throughout pregnancy are associated with increased placental glucocorticoid sensitivity. *Psychol Med*, 2015; 45(10): 2023-30.
- 241.** Hompes, T., et al., Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res*, 2013; 47(7): 880-91.
- 242.** Baier, C.J., et al., Gestational restraint stress and the developing dopaminergic system: an overview. *Neurotox Res*, 2012; 22(1): 16-32.


- 243.** Berger, M.A., et al., Long-term effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. 2002; 27(11): 1525-33.
- 244.** Grizenko, N., et al., Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012; 21(1): 9-15.
- 245.** Buchmann, A.F., et al., Interaction between prenatal stress and dopamine D4 receptor genotype in predicting aggression and cortisol levels in young adults. 2014; 231(16): 3089-97.
- 246.** Zohsel, K., et al., Mothers' prenatal stress and their children's antisocial outcomes—a moderating role for the Dopamine D4 Receptor (DRD 4) gene 2014; 55(1): 69-76.
- 247.** Ulupinar, E. and F. Yucel, Prenatal stress reduces interneuronal connectivity in the rat cerebellar granular layer. *Neurotoxicol Teratol*, 2005; 27(3): 475-84.
- 248.** Ulupinar, E., F. Yucel, and G. Ortug, The effects of prenatal stress on the Purkinje cell neurogenesis. *Neurotoxicol Teratol*, 2006; 28(1): 86-94.
- 249.** Varol, F. and N.J.İ.B.M. Sayın, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tip ve perinatoloji. *MN medikal nobel Ankara-*, Fetal büyüme. 2001; 1040-54.
- 250.** Jenkinson, P., et al., Malformations induced in cultured rat embryos by enzymically generated active oxygen species. 1986; 6(6): 547-54.
- 251.** Hiranruengchok, R., C.J.T. Harris, and a. pharmacology, Glutathione oxidation and embryotoxicity elicited by diamide in the developing rat conceptus in vitro. 1993; 120(1): 62-71.
- 252.** Mårtensson, J., et al., Inhibition of glutathione synthesis in the newborn rat: a model for endogenously produced oxidative stress. 1991; 88(20): 9360-4.
- 253.** Howard, D.J., et al., Oxidative DNA damage in mouse heart, liver, and lung tissue due to acute side-stream tobacco smoke exposure. 1998; 352(2): 293-7.
- 254.** Olivier, P., et al., Prenatal ischemia and white matter damage in rats. 2005. 64(11): p. 998-1006.
- 255.** Lipton, J.W., et al., Prenatal cocaine administration increases glutathione and alpha-tocopherol oxidation in fetal rat brain 2003; 147(1-2): 77-84.
- 256.** Meunier, J., T.J.N. Maurice, and teratology, Beneficial effects of the signal receptor agonists igmesine and dehydroepiandrosterone against learning impairments in rats prenatally exposed to cocaine 2004; 26(6): 783-97.

- 257.** Bashkatova, V., et al., Memory impairments and oxidative stress in the hippocampus of in-utero cocaine-exposed rats 2005; 16(11): 1217-21.
- 258.** Henderson, G.I., J. Chen, and S.J.F.B. Schenker, Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus. 1999; 4(4): 541-50.
- 259.** Peng, Y., et al., Ascorbic acid inhibits ROS production, NF- $\kappa$ B activation and prevents ethanol-induced growth retardation and microencephaly 2005; 48(3): 426-34.
- 260.** Watts, L.T., et al., Astrocytes protect neurons from ethanol- induced oxidative stress and apoptotic death. 2005; 80(5): 655-66.
- 261.** Henderson, G., et al., In utero ethanol exposure elicits oxidative stress in the rat fetus. 1995; 19(3): 714-20.
- 262.** Lanté, F., et al., Neurodevelopmental damage after prenatal infection: role of oxidative stress in the fetal brain 2007; 42(8): 1231-45.
- 263.** Gökler, B., et al., Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği 2004;
- 264.** Trebatická, J., et al., Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol®. 2006; 15(6): 329-35.
- 265.** Chovanová, Z., et al., Effect of polyphenolic extract, Pycnogenol®, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder 2006; 40(9): 1003-10.

## 7. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Kararı

|  |              |
|--|--------------|
| <b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b><br><b>TIP FAKÜLTESİ</b><br><b>Etik Kurul Kararı</b> |              |
| <b>TARİH</b>   | : 09.11.2017 |
| <b>OTURUM</b>  | : 11         |
| <b>SAAT</b>  | : 15.00      |

|          |  |
|----------|--|
| 17/11/05 | <p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Hamza AYAYDIN'ın yürütücü olduğu "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuğu Olan Annelerde Antipurkinje Hücre Antikorları ve DNA Hasarının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu onayı verilmesine,</p> <p>Uyurlığıyle karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"><br/><b>ASLIGIBİDİR</b><br/>Yrd.Doç.Dr.Hekim ÇELİK<br/>Etik Kurul Raportörü</p> |
|----------|--|

## **EK-2: Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu**

**ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:** DEHB Tanılı Çocuğu Olan Annelerde Antipurkinje Hücre Antikorları ve DNA Hasarının Değerlendirilmesi

**GÖNÜLLÜNÜN ADI:** \_\_\_\_\_

Bu çalışmada Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanılı çocuğu olan annelerde Antipurkinje hücre antikorları ve DNA hasarı değerlendirilip, hastalığın şiddeti ile ilişkisinin araştırılması için, polikliniğimizde istenen rutin kan tetkiki için alınan venöz kan örneğinden bu değerlere bakılacaktır. Bu değerlendirme dâhilinde sizin için sosyodemografik veri formu ve çocuğunuz için ‘‘Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV’e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği’’ doldurulacaktır. Ek psikiyatrik hastalıkların olup olmadığını değerlendirmek için Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (ÇGDS-ŞY-T)’’ uygulanacaktır. Alınan kan serumlarında Anti-Purkinje hücre antikorları (Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-amphiphysin ve Anti-Ri), 8-hidroksi 2-deoksi guanozin (8OHdG) düzeylerine bakılacaktır. Çalışma tahminen 2 yıl sürecektir ve bu çalışmaya yaklaşık 80 (40 DEHB tanılı çocuğu olan anne ve 40 sağlıklı çocuğu olan anne) kişinin katılması planlanmıştır.

Yukarıda açıklanan çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin şahsıma aşağıda belirtilen risk ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma için benden kan alınmasına gönüllü olarak izin vermekteyim. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, kabul görmüş olduğum tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu araştırmacı veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan şahsımı çalışma kapsamından çıkarabilir. Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir gönüllü katılımcı olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN (Tel No 04143444444-4778) ile bağlantı kurmam yeterli olacaktır:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN’a ulaştırılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN tarafından karşılanacaktır. Bu formu

imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmedeğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğimin bilincindeyim. Helsinki Deklarasyonuna uygunluk onayı bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı.

Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

\_\_\_\_\_  
Hastanın Adı-İmzası  
(Veli veya vasisinin)

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Sorumlu Araştırmacı Adı-İmzası  
Yrd.Doç. Dr. Hamza AYAYDIN

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Tanığın Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih

### EK-3: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Adı Soyadı: Tel. No: Kilo/Boy: Yaşı:

Eğitimi: Meslek:

Hastalık: 1. Geçici 2.Süreğen

Psikiyatrik hastalık: 1.Var 2.Yok 3. Varsa Ne:

Ailede Ruhsal Hastalık (1. Ve 2. Derece)

Diğer Çocuklarda Herhangi Bir Hastalık:

Düşük Kürtaj: 1. Var 2. Yok

Diğer Gebeliklerinde Herhangi Bir Problem: 1.Var 2. Yok Varsa Ne?

Sigara: 1. Var 2. Yok

Alkol: 1. Var 2. Yok

Kaç Çocuk Var:

Çocuklarının Herbirinin Yaşı:



## EK-4: DSM-IV 'e Dayalı Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği (YDBO)

### I.BÖLÜM

#### A.DİKKATSİZLİK

| Sorun  | Sorunun Derecesi |       |       |           |
|--|------------------|-------|-------|-----------|
|  | YOK              | BİRAZ | FAZLA | ÇOK FAZLA |
| 1. Dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.           | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 2. Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.                                       | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinleniyormuş gibi görünür.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 4. Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz.       | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 5. Görev ve etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 6. Uzun süreli dikkat gerektiren işler (okul ödevi, ev ödevi gibi ) kaçırır, bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir. | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 7. Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak, araç gereç gibi ) kaybeder.       | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 8. Dikkati kolayca dağılır.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 9. Günlük etkinliklerde untkandır.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| IA Bölümünde karşılanan ölçüt sayısı   | ...../9          |       |       |           |
| IA Bölümünden alınan toplam puan   | ...../27         |       |       |           |

#### B. AŞIRI HAREKETLİLİK - DÜRTÜSELLİK

##### AŞIRI HAREKETLİLİK

| Sorun  | Sorunun Derecesi |       |       |           |
|--|------------------|-------|-------|-----------|
|  | YOK              | BİRAZ | FAZLA | ÇOK FAZLA |
| 10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 11. Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturmaz.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 12. Uygu olmayan durumlarda sağa sola koşturur ya da tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir). | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 13. Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 14. Hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 15. Çok konuşur.   | 0                | 1     | 2     | 3         |

##### DÜRTÜSELLİK

| Sorun   | Sorunun Derecesi |       |       |           |
|---|------------------|-------|-------|-----------|
|   | YOK              | BİRAZ | FAZLA | ÇOK FAZLA |
| 16. Sorulara soru tamamlamadan yanıt verir.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 17. Sırasını beklemekte güçlük çeker.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 18. Başkalarının özünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar.) | 0                | 1     | 2     | 3         |
| IB Bölümünde karşılanan ölçüt sayısı  | ...../9          |       |       |           |
| IB Bölümünden alınan toplam puan  | ...../27         |       |       |           |
| IA ve IB Bölümlerinde karşılanan toplam ölçüt sayısı  | ...../18         |       |       |           |
| Bölüm IA ve IB'nin toplam puanı   | ...../54         |       |       |           |

## II. BÖLÜM

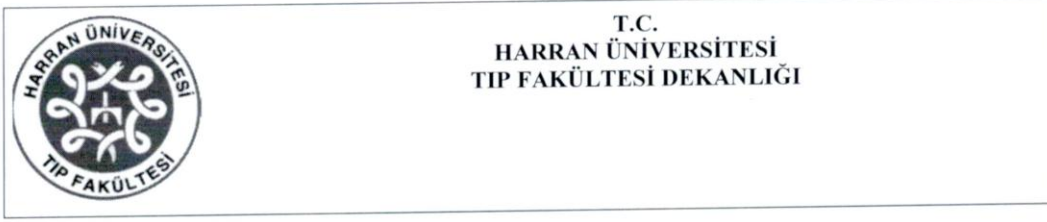
| Sorun   | Sorunun Derecesi |       |       |           |
|---|------------------|-------|-------|-----------|
|   | YOK              | BİRAZ | FAZLA | ÇOK FAZLA |
| 19. Kontrolünü kaybeder.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 20. Erişkinlerle tartışır.                                      | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 21. Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder.          | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 22. Başkalarını isteyerek rahatsız eder.                        | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 23. Hataları ya da yanlış davranışları için başkalarını suçlar. | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 24. Alingandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.      | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 25. Kızgın ve güceniktir.                                       | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 26. Çoğu zaman kincidir ve intikamı almak ister.                | 0                | 1     | 2     | 3         |
| <b>II. Bölümünde karşılanan ölçüt sayısı</b>                    | ...../8          |       |       |           |
| <b>II. Bölümünden alınan toplam puan</b>                        | ...../24         |       |       |           |

## III. BÖLÜM

| Sorun   | Sorunun Derecesi |       |       |           |
|---|------------------|-------|-------|-----------|
|   | YOK              | BİRAZ | FAZLA | ÇOK FAZLA |
| <b>A. insanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık</b>  |                  |       |       |           |
| 27. Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 28. Kavga dövüş başlatır.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 29. Başkalarına ciddi biçimde fiziksel zarar verecek silah (sopa, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca, vb.) kullanır. | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.  | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.   | 0                | 1     | 2     | 3         |
| 32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırarak soygun, çanta kapıp kaçma,                                     | 0                | 1     | 2     | 3         |

|   |           |   |   |   |
|---|-----------|---|---|---|
| tehditle soyma, silahlı soygun ) yapar.   |           |   |   |   |
| 33. Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.  | 0         | 1 | 2 | 3 |
| <b>B. mala zara verme</b>   |           |   |   |   |
| 34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.   | 0         | 1 | 2 | 3 |
| 35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir (yangın çıkarma dışında)  | 0         | 1 | 2 | 3 |
| <b>C. dolandırıcılık ya da hırsızlık</b>  |           |   |   |   |
| 36. Başkalarının evine, binasına ya da aracına zorla girer.   | 0         | 1 | 2 | 3 |
| 37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklarından kaçmak için yalan söyler (başkalarını atlatır).                                 | 0         | 1 | 2 | 3 |
| 38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar (mağazalardan mal çalma, sahtekârlık).  | 0         | 1 | 2 | 3 |
| <b>D. kuralları ciddi biçimde bozma</b>   |           |   |   |   |
| 39. 13 yaşından öncesinden başlayarak, ailenin yasaklarına karşın geceyi dışarıda geçirir.  | 0         | 1 | 2 | 3 |
| 40. Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçtı (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez). | 0         | 1 | 2 | 3 |
| 41. 13 yaşından öncesinden başlayarak okuldan kaçır.  | 0         | 1 | 2 | 3 |
| <b>III. Bölümünde karşılanan ölçüt sayısı</b>   | ...../15  |   |   |   |
| <b>III. Bölümünden alınan toplam puan</b>   | ...../45  |   |   |   |
| <b>I,II ve III bölümlerde karşılanan toplam ölçüt sayısı</b>  | ...../41  |   |   |   |
| <b>Her üç bölümden alınan toplam puan</b>   | ...../123 |   |   |   |

## EK-5: Turnittin Raporu



### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

**Öğrencinin**  
T.C. : 50803344276  
Adı, Soyadı : Sümeyra GÜNGÖREN  
Anabilim Dalı: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Tezin Adı : Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuğun olan Annelerde Antipurkinje Hücre Antikorları ve DNA Hasarının Değerlendirilmesi

### MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen “Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuğun olan Annelerde Antipurkinje Hücre Antikorları ve DNA Hasarının Değerlendirilmesi” çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 59 sayfalık kısmına ilişkin, 10.04.2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından “TURNITIN” adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %23’tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 11/04/2019

#### Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Dr. Sümeyra GÜNGÖREN

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 11/04/2019

#### Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr.Üyesi Hamza AYAYDIN

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25’ten yüksek olmamalıdır.

Yrd. Doç. Dr. Hamza AYAYDIN  
H.R.U. Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
Çocuk Psikiyatrisi A.B.D.  
Dip. No: 134129

DİKKAT EKSİKLİĞİ  
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
TANILI ÇOCUĞU OLAN  
ANNELEERDE ANTİPURKİNJE  
HÜCRE ANTİKORLARI VE DNA  
HASARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ

*Yazar Sümeyra Güngören*

---

Gönderim Tarihi: 10-Nis-2019 01:49PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1109602496

Dosya adı: RK\_NJE\_H\_CRE\_ANT\_KORLARI\_VE\_DNA\_HASARININ\_DE\_ERLEND\_R\_LMES.docx (361.42K)

Kelime sayısı: 15588

Karakter sayısı: 111520

# DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUĞU OLAN ANNELERDE ANTİPURKİNJE HÜCRE ANTİKORLARI VE DNA HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

|                                 |                                      |                       |                                |
|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| <b>%23</b><br>BENZERLİK ENDEKSİ | <b>%10</b><br>İNTERNET<br>KAYNAKLARI | <b>%5</b><br>YAYINLAR | <b>%19</b><br>ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |
|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|

BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |   |               |
|----------|---|---------------|
|          | Submitted to Harran Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi                   | <b>%10</b>    |
| <b>2</b> | Submitted to Konya Necmettin Erbakan<br>University<br>Öğrenci Ödevi | <b>%1</b>     |
|          | Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi         | <b>%1</b>     |
| <b>4</b> | studylibtr.com<br>İnternet Kaynağı                                  | <b>%1</b>     |
| <b>5</b> | Submitted to Amasya Aniversitesi<br>Öğrenci Ödevi                   | <b>%1</b>     |
| <b>6</b> | www.psikiyatrictim.org<br>İnternet Kaynağı                          | <b>%1</b>     |
| <b>7</b> | Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi            | <b>&lt;%1</b> |
| <b>8</b> | www.researchgate.net  |               |



|    |   |      |
|----|---|------|
|    | İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 9  | acikerisim.deu.edu.tr<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 10 | acikerisim.pau.edu.tr<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
|    | Submitted to Ege Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi  | <% 1 |
| 12 | www.klinikgelisim.org.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 13 | divanpsikoloji.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 14 | earsiv.arel.edu.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 15 | www.cocukergen2018.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 16 | docplayer.biz.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 17 | www.elabscience.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 18 | TANER, Yasemen, TANER, Ender, BAKAR, Emel, Erdoğan and BODUR, Şahin. "Obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarında psikopatoloji", | <% 1 |

Esform Ofset, 2007.

Yayın

|    |   |      |
|----|---|------|
| 19 | Submitted to Afyon Kocatepe University<br>Öğrenci Ödevi   | <% 1 |
| 20 | prezi.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 21 | cocukergenkongre.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 22 | DESDİCİOĞLU, Kadir and MALAS, M. Ali. "Fetal büyüme etki eden maternal faktörler",<br>Süleyman Demirel Üniversitesi, 2006.<br>Yayın | <% 1 |
| 23 | Submitted to Beykent Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi  | <% 1 |
| 24 | link.springer.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 25 | Submitted to Gaziantep Aniversitesi<br>Öğrenci Ödevi  | <% 1 |
| 26 | www.cocukgelisimi2018.org<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 27 | Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi   | <% 1 |
| 28 | www.slideshare.net<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |

- 29 [www.noropsikiyatriarsivi.com](http://www.noropsikiyatriarsivi.com) <% 1  
İnternet Kaynağı
- 
- 30 Zheng, Guodong, Lezhen Lin, Shusheng Zhong, Qingfeng Zhang, and Dongming Li. "Effects of Puerarin on Lipid Accumulation and Metabolism in High-Fat Diet-Fed Mice", PLoS ONE, 2015.  
Yayın <% 1
- 
- 31 [www.yasamboyudikkat.com](http://www.yasamboyudikkat.com) <% 1  
İnternet Kaynağı
- 
- 32 [library.cu.edu.tr](http://library.cu.edu.tr) <% 1  
İnternet Kaynağı
- 
- 33 Pinar Oner, Ozgur Oner, Esra Cop, Kerim M. Munir. "Effect of Ferritin on Short-Term Treatment Response in Attention Deficit Hyperactivity Disorder", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016  
Yayın <% 1
- 
- 34 ARSLAN, Mustafa, BİLGE, Mustafa, SEZEN, Şaban Cem, ÖZTÜRK, Levent, IŞIK, Berrin, ÇOMU, Faruk Metin, ALKAN, Metin, ATAÇ, Mustafa Sancar, KAVUTCU, Mustafa and YILMAZ, Derviş. "Diyabetik Ratlarda Propofol ve C Vitamini Uygulamasının Karaciğer ve Böbrek Dokusu Üzerindeki Etkisinin <% 1



Araştırılması", Gazi Üniversitesi, 2015.

Yayın

- |           |   |      |
|-----------|---|------|
| <b>35</b> | Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)<br>Öğrenci Ödevi   | <% 1 |
| <b>36</b> | AKAY, Aynur, Pekcanlar, MİRAL, Süha, YEMEZ, Beyazıt and ÇAKAR, Kendal. "Yıkıcı davranış bozukluklarında DSM-IV belirtileri açısından anne ve öğretmen verilerinin uyumu", TUBITAK, 2002.<br>Yayın | <% 1 |
| <b>37</b> | www.medicine.ankara.edu.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| <b>38</b> | Submitted to Mersin Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi   | <% 1 |
| <b>39</b> | acikerisim.selcuk.edu.tr:8080<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| <b>40</b> | www.biomedsearch.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| <b>41</b> | readgur.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| <b>42</b> | kanser.org<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| <b>43</b> | Kara, Koray, İbrahim Durukan, Cem Koparan, Demet Altun, Dursun Karaman, and Selcuk  | <% 1 |

Ozkan. "Anger and aggression level in parents of children with attention deficit and hyperactivity disorder", Anatolian Journal of Psychiatry, 2015.

Yayın

- |    |  |      |
|----|--|------|
| 44 | cekmekey2023.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 45 | S. Shams'ili. "Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients", Brain, 06/01/2003<br>Yayın  | <% 1 |
| 46 | tez.yok.gov.tr<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 47 | TURHAN-HAKTANIR, Nurten and YAZICI, Serap. "Ebeveynlerin sosyal, ekonomik ve kültürel düzeylerinin çocukları güneşin zararlı etkilerinden koruma üzerine etkileri", LOGOS Yayıncılık, 2008.<br>Yayın | <% 1 |
| 48 | drateraizamesa.blogspot.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 49 | dspace.baskent.edu.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 50 | ERİŞİR, Mine, ERİŞİR, Zeki and SEYRAN, Ayşe. "Farklı yetiştirme sistemlerinin Pekin  | <% 1 |

ördeklerindeki plazma malondialdehit, retinol ve  $\beta$ -karoten düzeyleri üzerine etkisi", Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2010.

Yayın

- 
- |           |                                     |      |
|-----------|-------------------------------------|------|
| <b>51</b> | <b>baria.cz</b><br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|-------------------------------------|------|
- 
- |           |  |      |
|-----------|--|------|
| <b>52</b> | ÖZBARAN, Burcu, TAMAR, Müge, YÜNCÜ, Zeki, BİLDİK, Tezan, DEMİRAL, Nagehan and ERERMİŞ, Serpil. "Majör depresif bozukluğu olan gençlerden oluşan bir klinik örnekleme anne baba tutumlarının değerlendirilmesi", Esform Ofset, 2009.<br>Yayın | <% 1 |
|-----------|--|------|
- 
- |           |  |      |
|-----------|--|------|
| <b>53</b> | <b>acikerisim.dicle.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|------|
- 
- |           |   |      |
|-----------|---|------|
| <b>54</b> | Özkan KARAMAN, Burçak TATLI GÜNEŞ, Zübeyde ERBAYRAKTAR, Zeynep ARIKAN AYYILDIZ et al. "Recurrence of Wheezing Episodes in Children with Respiratory Syncytial Virus and Non-Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2011<br>Yayın | <% 1 |
|-----------|---|------|
- 
- |           |   |      |
|-----------|---|------|
| <b>55</b> | <b>www.cocukergenkongre.com</b><br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|---|------|
- 
- |           |  |      |
|-----------|--|------|
| <b>56</b> | <b>www.lillytrials.com</b><br>İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|------|

|    |   |      |
|----|---|------|
| 57 | Ercan, Elif, Eyup Ercan, Iku Ardic, and Semra Ucar. "Children Aggression Scale-Parent Version (CAS-P): Turkish validity and reliability study", Anatolian Journal of Psychiatry, 2015.<br>Yayın | <% 1 |
| 58 | www.marmaramedicaljournal.org<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 59 | psikiyatrivecocukergen.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 60 | mabasar.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 61 | iskeleanaokulu.meb.k12.tr<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 62 | aile.atauni.edu.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 63 | GENÇ, Abdullah, KALELİOĞLU, Tefik and KARAMUSTAFALIOĞLU, Nesrin. "İkiuçlu bozukluk manik dönemde periferik biyobelirteçler", Psikofarmakoloji Derneği, 2017.<br>Yayın                           | <% 1 |
| 64 | ATMACA, Enes and AKSOY, Abdurrahman. "Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2009.   | <% 1 |