



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

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
VE BİLİŞSEL KOPMA SENDROMU TANISI ALAN
HASTALARDA RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4,
OREKSİN-A VE ADİPSİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Esra VARKAL TOPRAK

Antalya, 2025



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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU VE
BİLİŞSEL KOPMA SENDROMU TANISI ALAN
HASTALARDA RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4,
OREKSİN-A VE ADİPSİN DÜZEYLERİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arif ÖNDER

**“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
tarafından desteklenmiştir.
(Proje No: 6735)”**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Dr. Emine Esra VARKAL TOPRAK

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde yakın ilgi ve desteğini hiç esirgemeyen, öğretmek için çabalayan, her daim yanımda olan değerli hocalarım başta tez hocam Doç. Dr. Arif ÖNDER olmak üzere Doç. Aslı SÜRER ADANIR, Doç. Dr. Özge GİZLİ ÇOBAN, Doç. Dr. Tuba MUTLUER ve kısa bir süre de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Serhat NASIROĞLU, Doç. Dr. Ümit IŞIK ve Prof. Dr. Evrim AKTEPE'ye katkıları için çok teşekkür ederim.

Tez sürecinde tanışma şansı bulduğum, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Arş. Gör. Dr. Emre Bozkaya ve Prof. Dr. Halide AKBAŞ'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, rotasyonlarda birlikte çalıştığımız Psikiyatri ve Pediatri kliniklerindeki asistan arkadaşlarıma,

Erişkin Psikiyatrisi rotasyonumda bilgilerini esirgemeyen, her zaman çözüm odaklı yaklaşımıyla destek olan Doç. Dr. Ali Erdoğan hocam başta olmak üzere tüm psikiyatri hocalarıma,

Desteğini her daim hissettiğim, bilimsel duruşu, üretkenliği ile her zaman örnek aldığım mentörüm Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN'a,

Bu yorucu ve uzun soluklu süreçte, bana inanmaktan asla vazgeçmeyen en büyük destekçim eşim Nazmi TOPRAK'a,

Sevgi dolu büyümemi sağlayan, her zaman benim için ellerinden gelenin fazlasını yapan, iyi insan olmanın her şeyden daha önemli olduğunu öğreten canım annem Fatma VARKAL ve canım babam Murat VARKAL'a

Can dostlarımız Tosbik, Ufaklık ve Behlül'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Etiyolojisi	7
2.1.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Tanı ve Klinik Özellikler	10
2.1.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Komorbiditeler	11
2.1.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Tedavisi	13
2.2. Bilişsel Kopma Sendromu	14
2.2.1. Bilişsel Kopma Sendromu-Etyolojisi	15
2.2.2. Bilişsel Kopma Sendromu-Tanı ve Klinik Özellikler	17
2.2.3. Bilişsel Kopma Sendromu-Komorbiditeler	17
2.2.4. Bilişsel Kopma Sendromu-Tedavisi	19
2.3 Çocuk ve Ergen Psikopatolojileri ve Oreksin-A, RBP-4, Adipsin İlişkisi	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Araştırma Örneklemi	22
3.1.1. DEHB İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	23
3.1.2. BKS İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	23
3.1.3. Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	24
3.1.4. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	24
3.2. Veri Toplama Araçları	24
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	24
3.2.2. Atilla Turgay Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'ye Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği	24
3.2.3. Çocuk ve Ergen Davranış Envanteri Yavaş Bilişsel Tempo Ölçeği	25
3.3. Örneklerin Biyokimyasal Analizi	26
3.4. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	42
9. KAYNAKLAR	44
10. EKLER	57

KISALTMALAR DİZİNİ

BAIAP2	Beyne Özgü Anjiyogenez İnhibitörü-1 ile İlişkili Protein-2
BKS	Bilişsel Kopma Sendromu
CDS-CI	Bilişsel Kopma Sendromu-Klinik Görüşme
CFD	Kompleman Faktör D
CABİ	Çocuk ve Ergen Davranış Envanteri
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel el kitabı
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
HDLC	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IL	İnterlökin
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
LDLC	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
RBP-4	Retinol Bağlayıcı Protein-4
TC	Total Kolesterol

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. DEHB Çevresel Risk Faktörleri

Tablo 2.2. Devam Eden ve Gelecekteki Araştırmalar için Bilişsel Kopma Sendromu Tanı Kriterleri

Tablo 4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 4.2. Katılımcıların Diğer Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırması

Tablo 4.3. BKS, DEHB ve Kontrol Gruplarında Adipsin (CFD), RBP-4 ve Oreksin-A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.4. Oreksin-A Düzeylerinin BKS, DEHB ve Kontrol Grubunda Grup İçi Karşılaştırması

Tablo 4.5. Adipsin Düzeylerinin BKS, DEHB ve Kontrol Grubunda Grup İçi Karşılaştırması

Tablo 4.6. Bilişsel Kopma Sendromu Olan Grupta Kan Parametrelerinin Diğer Parametrelerin ile İlişkisi

Tablo 4.7. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Grupta Kan Parametrelerinin Diğer Parametrelerin ile İlişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); çocuk ve gençlerin yaş ve gelişim düzeyine uygun olmayan, dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellikle giden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB ile ilgili yapılan meta-analizlerde tüm dünyada sıklığının %5.29-7.1 arasında değiştiği saptanmıştır (2-4). Ercan ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çok merkezli çalışmada DEHB sıklığı %12.4 olarak bulunmuştur (5). Etiyolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler, psikososyal faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir nörogelişimsel bozukluktur (6). Son yıllarda dikkat eksikliği ile benzer özellikler gösteren ancak birbirlerinden farklı olduğu düşünülen Bilişsel Kopma Sendromu (BKS) dikkat çekmektedir (7). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM) henüz tanımlanmamış olsa da araştırmacılar tarafından belirlenen semptomlar arasında hayal kurmak, uyanık/uyanık kalmakta zorlanmak, zihinsel olarak sersem/kolayca kafası karışan, boş bakan, zihin başka yerde görünen, uyuşuk, yeterince aktif olmayan, yavaş hareket eden/halsiz, soruları veya açıklamaları anlamakta zorlanan, uykulu görünen, kayıtsız/içine kapanık görünen, düşüncelerde kaybolan, yavaş hareket eden ve ilgi/istek kaybı yer almaktadır (8). Güncel araştırmalarda, BKS'nin sıklıkla DEHB ile görülse de tamamen farklı bir klinik durum olduğuna dikkat çekmektedir (9, 10).

Gerek tedavi sürecinde gerek tanı sürecinde metabolomik markerlara yönelik birçok araştırma yapılmıştır (11). Adipositokinlerin gelişimsel psikopatolojiye katkıda bulunan altta yatan mekanizmalar ile ilişkili dikkate alınması gereken biyomarkerlar olabileceği düşünülmektedir (12). DEHB ile fazla kilolu/obezite sıklığındaki artışlarla ilgili yayınlar giderek artmaktadır. Adipositokinler kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek nöral plastisite ve nöronal ağlarda rol almaktadır. Buradan yola çıkarak DEHB patofizyolojisinde adipositokinler olası bir biyobelirteç olarak hem altta yatan mekanizmaların anlaşılmasında hem de tanı ve tedavi sürecine katkı sağlayabilir (13). Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4) ile ilgili görme, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, nörogelişimsel bozukluklar ve

davranışlar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (14). Farelerde yapılan bir araştırmada RBP-4 eksikliği olanlarda kortekste ve hipokampusta nöronal kayıp, gliosis ve subventriküler bölgede nöroplastisitede rol alan nöroblastlarda azalma gözlenmiştir (15). Nörogelişimsel bozukluklardan Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda otistik regresyon ile RBP-4 düzeylerini karşılaştıran çalışmada, daha düşük RBP-4 ile otistik regresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (16). Oreksin sisteminin nöronal sinyalleri regüle ederek ve yiyecek, ödül, tehlike durumuna göre uyarılma ve otonom tonusu ayarlayarak nöral tepkileri koordine ettiği ve uyanıklıkta rol aldığı düşünülmektedir (17). Ayrıca oreksinin nöropsikiyatrik bozukluklarda da rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Örneğin, beyin omurilik sıvısında yüksek oreksin seviyeleri bulunan şizofreni hastalarının, düşük seviyelere sahip olanlara göre daha az negatif semptom gösterdiği ve dezorganize davranışlarda bulunduğu görülmüştür (18). Oreksin-A'nın öğrenme ve bellek fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB'lerde kontrollere göre Oreksin-A düzeyi daha düşük saptanmıştır (20). Adipsin, olarak da bilinen Kompleman Faktör D (CFD), yağ dokusundan ve beyinde astrositlerden salgılanmaktadır. Kompleman sistemi beyinin yapısal olarak korunması ve beyin gelişiminin homeostatik düzenlemeleri için önemli olsa da tamamlayıcı sistemin işleyişindeki aksaklıklar nörogenezde ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile nöroinflamasyonun tetiklenmesi ve nörogelişimsel ve çeşitli nörolojik hastalıkların ortaya çıkması mümkün olabilir (21). Literatürde DEHB ile Retinol Bağlayıcı Protein-4 ve Adipsin düzeylerinin karşılaştırıldığı ve BKS ile adipositokinlerin karşılaştırıldığı bir çalışma saptanmamıştır.

Araştırmamızda DEHB tanısı alan henüz tedavi almayan, BKS tanısı alan henüz tedavi almayan ve sağlıklı kontrollerde adipositokinlerden Retinol Bağlayıcı Protein-4, Oreksin A ve Adipsin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır. DEHB, BKS ve adipositokinler arasında bir ilişki bulunması halinde bozukluğun nörobiyolojik düzeyde daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacak, yeni tedavi seçeneklerinin tartışılmasını sağlayacak ve literatüre katkıda bulunacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB ilk kez 1902’de George Still tarafından tanımlanmış ve tarihsel süreçte tanı ve tedavide birtakım gelişmeler olmuştur. DEHB çocuklukta başlayıp çoğunlukla yetişkin dönemde de devam eden, kalıcı ve gelişimsel olarak uygun olmayan aşırı aktivite, dikkatsizlik ve dürtüselliikle karakterize, toplumsal, okul ya da işle ilgili durumlarını olumsuz etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB çocuk ve ergenlerde sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Yapılan araştırmalarda dünya genelinde sıklığı %5.9, %8.7, %10.2 gibi değişen oranlarda bildirilmektedir (22-24). Çocuk ve ergenlerde ülkemizde yapılan çok merkezli bir prevalans çalışmasında DEHB sıklığı %12.4 olarak saptanmıştır (5). Yetişkinlerde yapılan küresel bir sistematik derleme ve meta-analizde semptomatik DEHB sıklığı %6.76, kalıcı DEHB sıklığı ise %2.58 olarak bildirilmiştir (25). Yapılan araştırmalarda DEHB’nin erkeklerde kızlara göre 3 ile 16 kat daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Erkeklerde hiperaktivite ve dürtüselliğin daha baskın, kızlarda ise dikkatsizliğin daha baskın olduğu saptanmıştır. Yetişkin dönemde ise kadın erkek oranı benzer seviyelere ulaşmaktadır (26). DEHB’li çocuk ve ergenlerde dikkat, problem çözme, uyanıklık, dürtü kontrol, hafıza, duygu düzenleme, duyuusal işleme, motor beceri, bilişsel esneklik gibi bilişsel işlevlerde farklı düzeylerde eksiklikler gözlenmiştir (27).

2.1.1.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Etiyolojisi

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile ilgili yapılan araştırmalarda etiyolojisinde %70-80’lere ulaşan genetik faktörler yer alsa da çevresel faktörler, prenatal ve postnatal faktörler, sosyal faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı bildirilmiştir (28).

DEHB’de genetik faktörlerin incelendiği monozigot ve dizigot ikizlerin karşılaştırıldığı 37 çalışmanın dahil edildiği yakın zamanlı bir derlemede %74 gibi yüksek bir oranda kalıtsallık belirlenmiştir (29). DEHB’lilerin birinci derece yakınlarında DEHB görülme olasılığı 2 ile 8 kat daha fazla gözlenmektedir (30). DEHB’nin genetik ve moleküler temeli ile ilgili yapılan araştırmalarda dikkat çeken genler; DRD1, DRD2, DRD4, DAT1, DBH, NET1/SLC6A2, ADRA2C, ADRA2A, CHRNA4, CHRNA7 ve MAO dopaminerjik yollarda; TPH2, HTR1A, HTR1B ve HTR2A serotonerjik yollarda; GAD1, GABA’erjik yollarda görev almaktadır. SNAP-25 ve BDNF nörotransmisyon ve nöronal plastisite ile ilgilidir (31).

DEHB tedavisinde dopamin ve norepinefrin gibi katekolamin düzeylerini artıran stimülanlar kullanılmaktadır. Bu nedenle DEHB’nin nörobiyolojik temellerinde katekolamin sinyalleşmesinin rol oynadığı öne sürülmektedir. Aday gen çalışmaları, dopamin reseptörleri (DRD1-5), dopamin taşıyıcısı (DAT/SLC6A3), norepinefrin taşıyıcısı (SLC6A2) ve adrenerjik reseptörler gibi monoaminle ilişkili genlerdeki varyantları incelemiştir. Özellikle DRD-4 geni, 7 tekrar aleli (VNTR) ile DEHB ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. GWAS çalışmalarında DRD-4 varyantlarıyla anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, bu varyantların GWAS’ta kullanılan SNP’lerle zayıf bağlantılı olması, olası bir etkinin gözden kaçmasına yol açabilir. DRD-2 genindeki yaygın varyantlar da DEHB ile ilişkilendirilmiş, ancak daha güçlü olarak diğer psikiyatrik bozukluklarla bağlantılı bulunmuştur. Temel dopaminle ilişkili genlerde tutarlı bir ilişki saptanmamış olsa da dopamin metabolizması ve sinyal iletiminde yer alan diğer monoaminle ilişkili genlerdeki varyantlar ile DEHB arasında ilişki bildirilmiştir. Tirozin hidroksilaz eksikliği, dopamin β -hidroksilaz eksikliği gibi nadir görülen, dopamin veya norepinefrin eksikliğinin ciddi motor belirtilerle ilişkili olduğunu, ancak belirgin psikiyatrik fenotiplere neden olmadığını göstermektedir. Bu bulgular DEHB’nin dopamin ya da norepinefrin eksikliğinden ziyade daha kompleks bir nedenden olduğunu düşündürmektedir. Mevcut moleküler genetik kanıtlar, DEHB’nin dopaminle ilişkili birkaç aday gen tarafından nadiren açıklandığını; daha karmaşık genetik yapılar ve çoklu monoaminerjik yolların rol oynadığını göstermektedir (32, 33). Erişkin DEHB’lilerde yapılan

genetik araştırmaların dahil edildiği meta-analizde, yetişkin DEHB ile BAIAP2 (beyne özgü anjiyogenez inhibitörü-1 ile ilişkili protein-2) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. BAIAP2, nöronal proliferasyon, sağkalım ve olgunlaşma ve dendritlerin morfogenezinde rol oynar ve nöronal proliferasyonu etkileyebilir (34).

Prenatal stres, yetersiz beslenme, toksin maruziyeti, annede obezite varlığı, gebelikte antibiyotik, asetaminofen, antidepresan kullanımı, annenin sigara kullanımı ve maternal olumsuz yaşam olayları gibi çevresel faktörler prenatal dönemde DEHB riskini artırır (35, 36). Maternal preklempsi, çok düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum ağırlığı da DEHB riskini arttıran perinatal risk faktörlerindendir (36-38). DEHB gelişiminde çevresel risk faktörü olarak diyet ve beslenme tarzına da odaklanılmıştır. Yapılan araştırmalarda doymuş yağ ve rafine çeker tüketiminin DEHB riskini arttırdığı ile ilişkili bulunmuştur (39).

2020’de yayınlanan bir şemsiye meta-analizinde DEHB ile ilişkili potansiyel çevresel risk faktörleri, koruyucu faktörler ve periferik biyobelirteçlere yönelik 63 değişkenin dahil edilerek yapılan incelemede gebelikte parasetamol (asetaminofen) kullanımı, çocukluk dönemi egzaması, gebelikte hipertansiyon varlığı, preeklampsi, gebelik öncesi obezite, gebelikte sigara kullanımı, çocuklukta astım, gebelik öncesi fazla kilo ve düşük serum D vitamini düzeylerinin DEHB gelişimi ile ilişkili olarak yüksek kanıt düzeyinde olduğu sonucuna varılmıştır (40). Aşağıda Tablo 2.1’de DEHB gelişiminde yer alan çevresel risk faktörleri yer almaktadır (41).

Tablo 2.1. DEHB Çevresel Risk Faktörleri

	Risk Faktörleri
Çevresel	- Kurşun maruziyeti - Organofosfat maruziyeti - Cıva maruziyeti - Poliklorlu bifenil (PCB) maruziyeti
Aile	- Boşanma - Tek ebeveynli aile yapısı

	- Ebeveynin hapsedilmesi - İstismar/kötü muamele - Çocuğun medya maruziyeti - Sigara dumanına maruz kalma - Ebeveyn depresyonu (anne, baba ve doğum sonrası depresyon) - Ebeveyn stres/anksiyetesi (anne/baba) - Ebeveyn madde kullanımı bozukluğu - Ebeveyn antisosyal kişilik bozukluğu - Ebeveyn-çocuk etkileşimi
Çocuk	- Düşük APGAR skoru - Anne sütü almama - Alerjiler - Astım - Uyku problemleri - Kafa travması - Çocukluk çağı enfeksiyonları
Doğum Öncesi	- Gebelik öncesi annenin fazla kilolu olması - Preeklampsi - Gebelik komplikasyonları - Antidepresan kullanımı - Cıva maruziyeti - Stres ve anksiyete - Alkol maruziyeti - Tütün maruziyeti - Kannabis maruziyeti - Kokain maruziyeti

2.1.2.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Tanı ve Klinik Özellikler

Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB, eşlik eden komorbiditelerle ve semptomların farklı düzeylerde ortaya çıkması nedeniyle tanısal süreçlerde otomatik bir algoritma, biyobelirteç ya da objektif değerlendirme yöntemi hala bulunmamaktadır (42). Psikiyatrik muayene çocuk ve ergenlerin tıbbi ve gelişimsel öyküsü ile aile öyküsünü içeren kapsamlı bir klinik görüşme ile başlar. Klinisyen, çocuk ve ergenlerin gelişimsel olarak değerlendirip zorlandıkları alanları (özellikle dil, motor ve akademik vb.) saptayarak okul durumu ve akademik performansı hakkında bilgi alır. DEHB'nin güçlü genetik yatkınlığı nedeniyle, DEHB ve nörogelişimsel bozukluklara yönelik aile üyeleri ile ilgili de bilgi alınmalıdır (43).

Tarihsel süreçte DEHB'nin tanı kriterleri değişmiş olmakla birlikte tanı için, iki veya daha fazla ortam da görülen DSM-5 tanı kriterlerinin belirlediği karakteristik semptomların varlığı ve bu semptomların en az 6 ay boyunca devam etmesi ile konulur.

DSM-5'e göre DEHB tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (44).

A. İşlevsellik ve gelişmeyi engelleyecek şekilde (1) ve/veya (2)'de ifade edilen dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik devamlı şekilde mevcut olmalıdır.

1. Dikkatsizlik: Aşağıdaki belirtilerden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay uyumsuzluk doğurucu ve/veya gelişim düzeyine aykırı derecede varlığını sürdürerek, sosyal ve akademik/mesleki aktivitelerde doğrudan bozucu etki göstermiştir.

Not: Belirtiler yalnızca karşıt davranış, meydan okuma, düşmanlık veya görevleri veya talimatları anlamada başarısızlığın bir sonucu değildir. Daha büyük ergeler ve yetişkinler için (≥ 17 yaş), en az beş belirti gereklidir.

a. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar. (Ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar.)

b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da katıldığı oyun vb. etkinliklerde dikkati dağınık. (Ders dinlerken, konuşma ya da okumalarda odaklanmada zorluk yaşar.)

c. Doğrudan kendisine hitap edilerek konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür. (Akıllı başka yerdeymiş gibi görünür.)

d. Çoğu zaman, verilen görevleri takip edemez ve okulda verilen ödevleri, günlük işleri, ya da iş yerinde verilen sorumluluklarını tamamlayamaz.

e. Çoğu zaman, işlerini organize etmekte zorlanır.

f. Çoğu zaman, sürekli mental çaba gerektiren işleri yapmak istemez, bu gibi işleri sevmez veya bu tarz işlere girmek istemez.

g. Çoğu zaman işi veya etkinlikleri için gerekli olan nesneleri kaybeder.

h. Çoğu zaman dış uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.

i. Günlük etkinlikler süresince çoğu zaman unutkanlıktır.

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

Not: Semptomlar, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmanca tutumun ya da yönergeleri anlayamamanın bir sonucu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (≥ 17 yaş) en az beş semptom gerekir.

a. Çoğu zaman el ve ayakları hareket halindedir veya oturduğu yerde kıvrılır.

b. Çoğu zaman oturması zorunlu hallerde oturduğu yerden kalkar.

c. Çoğu zaman uygunsuz yerlerde ortalıkta koşturur veya bir yerlere tırmanır.

d. Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zaman etkinliklerine katılamaz ya da sessiz bir şekilde oyun oynayamaz.

e. Çoğu zaman adeta bir motor takılmış gibi sürekli hareket halindedir.

f. Çoğu zaman fazla konuşurlar.

g. Çoğu zaman sorulan sorunun tamamlanmadan cevabını yapııştırır.

h. Çoğu zaman sırasını bekleyemez.

i. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser veya araya girer.

B. On iki yaşına gelmeden işlevselliği etkilemiş birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi vardır.

C. İşlevselliği etkileyen bazı aşırı hareketlilik-dürtüsellik ve birkaç dikkatsizlik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

D. Bu belirtilerin, sosyal-toplumsal alanda, okulla/işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olduğu veya işlevselliğin vasfını düşürdüğüne yönelik açık kanıtlar bulunmaktadır.

E. Bu belirtiler, şizofreni veya psikoza giden başka bir bozukluğun seyri sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Şunları belirtiniz:

Bileşik görünüm: Hem dikkatsizlik hem de aşırı hareketlilik dürtüsellik tanı kriterlerini son altı aylık süre içinde karşılanmışsa

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Dikkatsizlik tanı kriteri karşılanmış, ancak aşırı hareketlilik dürtüsellik tanı kriteri son altı aylık süre içinde karşılanmadıysa

Aşırı hareketlilik-dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Hareketlilik dürtüsellik tanı kriteri karşılanmış; ancak dikkatsizlik tanı kriteri son altı aylık süre içinde karşılanmamışsa

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

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

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

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

2.1.3.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Komorbiditeler

DEHB'ye diğer nörogelişimsel bozukluklar ve psikiyatrik hastalıklar sıklıkla eşlik etmektedir. Araştırmalarda klinik örnekleme komorbidite sıklığı %60-80 olarak bildirilmiştir (45). Çocuklarda DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik hastalıklara odaklanan araştırmalarda karşıt olma karşı gelme bozukluğu, davranış bozukluğu, öğrenme bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve tik bozukluğu sıklıkla saptanmaktadır. Ayrıca komorbidite ve DEHB semptomları arttıkça işlevselliğin azaldığı saptanmıştır (46). Yakın zamanlı yayınlanan 39.894 çocuk ve ergeni içeren toplam 121 çalışmanın dahil edildiği DEHB komorbiditesini araştıran sistematik inceleme ve meta-analizde en sık görülen komorbid bozukluklar karşıt olma karşı gelme bozukluğu (%34.7), davranış bozuklukları (karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu) (%30.7), anksiyete bozuklukları (%18.4), özgül fobiler (%11.0), enürezis (%10.8) ve davranım bozukluğu (%10.7) olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada cinsiyete bağlı komorbiditeleri de karşılaştırılmış ve kızlarda obsesif kompulsif bozukluklar, erkeklerde davranım bozukluğu daha sık saptanmıştır (47). DEHB'li çocuk ve ergenlerde intihar davranışını araştıran bir çalışmada DEHB'lilerde komorbid psikiyatrik hastalığı olan DEHB'lilerde olmayanlara göre intihar davranışının daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (48).

Ülkemizde Ercan ve arkadaşlarının yaptığı DEHB prevalans ve komorbiditelerine yönelik çok merkezli araştırmada DEHB ile en sık görülen psikiyatrik bozukluklar sırasıyla karşıt olma karşı gelme bozukluğu (%15.1), enürezis nokturna (%11.3), özgül fobi (%7.8), ayrılma anksiyetesi (%6.1), tik bozuklukları (%5.2), sosyal anksiyete (%3.2) ve majör depresif bozukluk (%3.2) olarak bulunmuştur (5).

Yetişkin DEHB'lilerden oluşan 32 çalışmanın dahil edildiği 2022'de yayınlanan sistematik bir derlemede en sık eşlik eden komorbiditelerin sırasıyla madde kullanım bozukluğu, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozuklukları (özellikle borderline kişilik bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğu) olduğu bildirilmiştir (49). Yapılan araştırmalarda erişkin DEHB'lilerde eşlik eden sağlıksız yaşam tarzı, yaralanmalara yatkınlık nedeniyle beklenen yaşam

süresinin karşılaştırma gruplarına göre 8.4-12.7 yıl azaldığı saptanmıştır. Özellikle eğitim ve gelir düzeyi düşük olanlarda, alkol ve sigara kullananlarda, uyku kalitesi kötü olanlarda ve fiziksel sağlığı kötü olanlarda yaşam süresinin kısaldığı saptanmıştır (50).

2.1.4.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Tedavisi

DEHB'nin tedavisinde ebeveyn eğitimi, farmakolojik tedaviler ve davranışsal tedaviler yer almaktadır. DEHB'nin erken dönemde ve etkin tedavi edilmesi iyi prognozla ilişkilidir (51). DEHB tedavi edilmediğinde düşük akademik başarı, işsizlik, trafik kazaları gibi olumsuzlukların gözlenebilmesi nedeniyle zamanında tedavisi oldukça önemlidir (52). DEHB patofizyolojisinde prefrontal korteks dikkat çekmektedir ve burada görev alan nörotransmitterler nöradrenalin, adrenalin ve dopamindir. Dopamin öğrenme, hafıza, hedef belirlemede büyük öneme sahiptir. Dopamin ve nöradrenalinin bir arada görev aldığı frontal lobun subkortikal bölgesi özellikle dikkat ve hafıza ile ilgilidir. Bu nedenle DEHB tedavisinde prefrontal kortekste dopaminerjik ve noradrenerjik sisteme ilgi duyulmaktadır (53, 54).

DEHB için multimodal tedavi stratejisinin önemli bir bileşeni stimülan ve nonstimülan ilaçlardır. DEHB'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi 6 yaş ve üzeri onaylı psikostimülanlar arasında metilfenidat ve amfetamin preparatları bulunmaktadır. FDA onaylı nonstimülan ilaçlar, atomoksetin, klonidin, guanfasin ve viloksazindir (55, 56). DEHB tedavisinde birinci basamak farmakoterapi psikostimülanlardır (57). Psikostimülanlar dopamin ve nöradrenalinin presinaptik nöronlara geri alımını engelleyerek ve presinaptik nöronlardan dopamin salımını artırarak sinaptik aralıkta bu nörotransmitterin miktarını arttırır. Genel olarak striatumda katekolamin düzeylerini arttırdıkları ve frontostriatal yolak aracılığı ile prefrontal kortikal işlevlerin düzenlenmesini sağladıkları düşünülmektedir (58). DEHB'de psikostimülan tedavisinin DEHB'nin çekirdek semptomları ile davranış sorunları, akademik zorluklar ve sosyal ilişkilerdeki sorunları üzerine de olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (59).

Psikostimülanların kısa süreli tedavide DEHB semptomlarını azaltmadaki etkinliği DEHB'li çocuk ve erişkinlerde yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. 16380 kişinin dahil edildiği bir meta-analizde, klinisyenler ve öğretmenler

tarafından bildirilen semptom değişikliği metilfenidat ve amfetaminin her ikisinin de orta ile büyük etki boyutlarına sahip olduğunu göstermiştir (60).

Psikostimülan ilaçların, kısa etkili, uzun etkili ve kontrollü salınımlı formülasyonları mevcuttur. Ayrıca ozmotik salınımlı metilfenidat ve bir ön ilaç olan lisdeksamfetamin dimesilatını bulunmaktadır. Araştırmalar, uzun etkili formülasyonların daha iyi ilaç uyumu ve daha az çekilme yan etkisi ile ilişkili olduğunu, kısa etkili formülasyonların ise dozlama sıklığı ve titrasyonu ile daha fazla esneklik sağladığını göstermiştir. Son yıllarda, çiğnenebilir tabletler, sıvı formülasyonlar ve transdermal yamalar gibi çeşitli yeni salınım özellikleri de dahil olmak üzere mevcut stimülan formülasyonlarının sayısında güçlü bir artış görülmüştür. Uzun etkili uyarıcı formülasyonlar, farmakokinetik profilleri açısından, özellikle pik seviyelere ulaşma ve kan ilaç seviyeleri ile ilgili olarak farklılık gösterir (61).

Nöradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin, prefrontal kortekste noradrenalin taşıyıcısına bağlanarak sinaptik aralıkta noradrenalinini artırır, ayrıca dopamin prefrontal kortekste nöradrenalin reseptörleri ile geri alındığından prefrontal kortekste sinaptik aralıkta dopamin miktarını da artırır (62). Psikostimülanlarla görülebilen yaygın yan etkiler arasında iştahsızlık, uyku bozuklukları, kan basıncında artış, nabız sayısında artış, baş ağrısı, sinirlilik bulunmaktadır (63). Alfa 2 reseptör agonistleri klonidin ve guanfazin uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı, tik, sinirlilik gibi psikostimülanların yan etkilerini tolere edemeyen DEHB'lilerde öncelikli olarak tercih edilebilir (64).

Farmakolojik olmayan müdahalelerden ebeveyn eğitimi, okul temelli müdahaleler, akran temelli müdahaleler, bilişsel terapiler DEHB semptomları ile baş etmede hem çocuklar için hem de aileler için etkili olabilir. Aerobik egzersizler, dövüş sporları, hayvan destekli aktiviteler ve terapiler, DEHB tedavisinde deneme müdahaleleri olarak kullanılan uygulamalara örnek verilebilir (65). Multimodal model ile tedavi yaklaşımının ele alındığı bir randomize kontrollü çalışmada bu yaklaşımın DEHB'lilerin yaşam kalitesini arttığını göstermiştir (66).

DEHB tedavisinde uluslararası kılavuzlar tek başına farmakolojik tedavinin yeterli olmadığına dikkat çekmekte ve sosyal beceri eğitimi, davranışsal müdahaleler önermekte fakat bu farmasötik olmayan müdahalelerin içeriği ile ilgili

ayrıntılı kılavuzlar kısıtlıdır. Bazı kılavuzlar mevcut ilaçlara ve farmakolojik müdahalelere odaklanırken ve diğer kılavuzlar, ebeveynlere yönelik önerileri, okul müdahale programlarını ve psikoeğitimi içeren çok multidisipliner bir yaklaşımı vurgulamaktadır (67). DEHB tedavisinin ne kadar süre devam etmesi gerektiği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Uzun süreli izlem çalışmaların çocukluk çağında DEHB tanısı alanların %50'sinde erişkin dönemde de semptomlarının devam ettiği gözlenmiştir (68).

2.2.Bilişsel Kopma Sendromu

Bilişsel Kopma Sendromuna benzer dikkat bozukluğundan Alexander Crichton tarafından 1798'de tıp kitaplarında bahsedilmiştir. BKS'nin ilk kez DEHB'den farklı bir dikkat bozukluğu olduğu fikri Caryn Carlson'un R. Neeper isimli doktora öğrencisi tarafından verilmiştir (69). Tarihsel süreçte BKS ile ilgili araştırmalarda DEHB'nin dikkat eksikliği baskın tipi ile benzerliklerine ve farklılıklarına odaklanılmış olsa da BKS tanısı için resmi sınıflama sistemlerinde herhangi bir tanı kriteri bulunmamaktadır (69, 70). Erken dönemde “yavaş bilişsel tempo” olarak isimlendirilmiş ancak araştırmacılar tarafından bu ifadenin aşağılayıcı ve etiketleyici bulunması nedeniyle yakın zamanda “Bilişsel Kopma Sendromu” olarak yeniden adlandırılmıştır (71).

Literatürde aşırı hayal kurma, kafası karışık gibi görünme ve düşünce ve davranışlarda yavaşlama ile karakterize olan BKS'ye son yıllarda artan bir ilgi vardır (69).

Bilişsel kopma sendromu sıklığı ile ilgili Barkley tarafından 1800 çocuğun dahil edildiği, ABD'de yapılan çalışmada sadece BKS olan 41(%2.3), BKS+DEHB olan 61(%3.4) olarak bulunmuştur (8). Ülkemizde 4 büyük şehirde yapılan 7-11 yaş aralığında 268 çocuğun dahil edildiği çalışmada BKS prevalansı ölçme yöntemi ve bilgi verene bağlı farklılıklar nedeniyle %4.9-10.9 aralığında bulunmuştur (72). Barselona'da yapılan 7-10 yaş arası, 263 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada BKS sıklığı %11 olarak bulunmuştur (73). İspanya'da 32 okuldan 8-13 yaş arası 2142 çocuğun dahil edildiği araştırmada anne, baba ve öğretmenlerden alınan bilgilerle

değerlendirilmiş ve BKS sıklığının % 2.3 ile % 2.8 arasında değiştiği bildirilmiştir (74).

2.2.1. Bilişsel Kopma Sendromu-Etyolojisi

Bilişsel kopma sendromu olan çocuk ve ergenlerde akademik, nöropsikolojik ve psikososyal faktörlerin ele alındığı 25 araştırmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede BKS tanısı alanların düşük akademik başarıya sahip oldukları ve ek kronik hastalığı olanlarda BKS semptomlarının arttığı bildirilmiştir (75). BKS olan çocuk ve ergenlerde zayıf işleme hızı ve uzun süreli dikkati sürdürme becerilerinin düşük olması nedeniyle akademik başarılarının düşük olabileceği düşünülmektedir (76).

Depresyon ile ilgili yapılan araştırmalarda depresyon ve BKS arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. BKS'nin hipoaktivite ve enerjisinin düşük olması gibi bulguları ile depresyonun örtüşen bulgularına dikkat çekilmektedir. Ayrıca depresyon genellikle epizodiktir ancak BKS'nin yalnızca depresyon mevcut olduğunda belirgin olup olmadığı, ancak depresyon düzelirse yok olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (77). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan BKS ve DEHB'li çocukların içe yönelim ve dışa yönelim semptomlarını karşılaştıran bir araştırmada farklılıklar saptanmıştır. DEHB'li çocuklar, BKS'li çocuklardan daha fazla KOKGB semptomlarına sahip olduğu ve BKS'li çocuklarda, sadece DEHB tanılı çocuklardan daha fazla kaygı ve depresif semptomların mevcut olduğu anlaşılmıştır. Araştırmacılar bu bulgulardan yola çıkarak sosyal beceri eğitimi ve bilişsel davranışçı tedavinin, DEHB'li çocuklarda etkisinin düşük olmasına rağmen, BKS'li çocuklar için faydalı olabileceği sonucuna varmıştır (78).

Etyolojik faktörlere yönelik yapılan 398 ikiz çocuk ve ergenin dahil edildiği bir araştırmada dikkat eksikliği baskın tip DEHB, hiperaktivite baskın tip DEHB ve BKS açısından genetik ve çevresel faktörler karşılaştırıldığında BKS'de genetiğin etkisi DEHB'nin her iki alt tipine göre daha düşük bulunmuştur (79). Ülkemizde Bolat ve ark. tarafından yapılan araştırmada dopamin DRD4 geninin 7R tekrarlı allelinin frekansının BKS'li çocuk ve gençlerde arttığı saptanmıştır (80).

272 çocuğun dahil edildiği bir araştırmada gebelikte alkole maruz kalan çocuklarda BKS semptomlarının arttığı saptanmıştır (81). Yakın zamanda yapılan, Ergen Beyin Bilişsel Gelişimi (Adolescent Brain Cognitive Development-ABCD) kohortundan 9-10 yaş aralığından 8096 çocuğun dahil edildiği prenatal, perinatal ve hayatın erken dönemlerinde annenin madde kullanımı, gebelikte annede preklempsi ve eklempsi varlığı, annede anemi varlığı, bebeğin gelişim basamaklarında motor becerilerde ve dil gelişiminde gecikme varlığı yüksek BKS semptomları ile ilişkili bulunmuştur (82).

Şili’de yapılan 959 çocuğun ve ergenin dahil edildiği araştırmada bebeklik döneminde 12-18 ay arasında demir eksikliği açısından değerlendirilip, 5 yıllık aralıklarla takip edilmesi sonucunda bu çocuklarda BKS ve DEHB semptomlarının arttığını, ayrıca çocukların yaşları arttıkça sözel ve matematiksel performanslarının azaldığı sonucuna varmışlardır (83).

Bilişsel kopma sendromunun nöropsikolojik etkilerini inceleyen çalışmalarda, seçici dikkat, uzun süreli dikkat ve mekansal bilgi işleme alanlarında bozukluklar gözlemlenmiştir (84).

2.2.2. Bilişsel Kopma Sendromu-Tanı ve Klinik Özellikler

Bilişsel kopma sendromu, boş boş bakma, sık sık hayal kurma, kendi hayal dünyasında olma, sersem, uykulu, yavaş hareket eden, uyuşuk, halsiz görünümle karakterizedir (71, 85). BKS Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı’da (DSM-5) ve tanılama sistemlerinde yer almamasına rağmen, durumla ilgili araştırma ilgisi önemli ölçüde artmıştır.

BKS’nin anlaşılmasına yönelik ebeveynler ve gençler için Bilişsel Kopma Sendromu-Klinik Görüşme (CDS-CI) dahil olmak üzere psikometrik olarak değerlendirme araçları geliştirilmiştir. CDS-CI kullanılarak klinik olarak yüksek BKS’yi belirlemek için başlangıç eşiği olarak 15 semptomdan ≥ 6 olması gerekmektedir (86). Becker ve ark. tarafından bilişsel kopma sendromu semptomlarını değerlendirmek için ebeveyn ve gençlere yönelik yarı

yapılandırılmış bir klinik görüşme yöntemi önermiştir. Bu görüşmede kullanılabilecek semptomlar aşağıda Tablo 2.2’de özetlenmiştir (86).

Tablo 2.2: Devam Eden ve Gelecekteki Araştırmalar için Bilişsel Kopma Sendromu Tanı Kriterleri

Alt Gruplar	Maddeler
Hayallere Dalma	1. Hayaller kurar. 2. Kendi düşüncelerinde dalar. 3. Düşüncelerinde dalar veya zihni boşalır. 4. Sis içinde kaybolmuş gibi görünür. 5. Boşluğa dalgın dalgın bakar.
Zihinsel Bulanıklık	1. Düşünce zincirini kaybeder. 2. Düşüncelerini kelimelere dökmekte zorlanır. 3. Ne söyleyeceğini unutur. 4. Düşünceleri karışır. 5. Kolayca kafası karışır. 6. Düşünmesi yavaştır.
Hipoaktivite	1. Kolayca yorulur veya bitkin düşer. 2. Düşük düzeyde etkinlik gösterir. 3. Davranışları yavaştır. 4. Gün içinde uykulu veya sersem olur.

Erişkinlerde BKS ile ilgili yapılan araştırmalarda yürütücü işlevlerde, akademik performansta, iş, maddi konuların organizasyonunda zorlandıkları ve zaman algısında zayıflık saptanmıştır. Ayrıca problem çözme becerilerinin daha zayıf olduğu ve sosyalleşme ile ilgili zorlandıkları bildirilmiştir (87, 88).

BKS tanısı alanlarda önemli olan bir diğer konu semptomların akademik, sosyal ve mesleki ortamlarda günlük hayatın çeşitli alanlarında önemli işlevsel bozukluğa yol açıp açmadığının değerlendirilmesidir (86).

2.2.3. Bilişsel Kopma Sendromu-Komorbiditeler

Araştırmalarda BKS'ye eşlik eden komorbid psikopatolojiler DEHB, anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, depresyon, konuşma gecikmesi, mental retardasyon, gelişimsel koordinasyon bozukluğu ve özgül öğrenme güçlüğüdür (8). Daha az eşlik eden komorbiditeler ise davranım bozukluğu ve karşı olma karşıt gelme bozukluğu olarak bildirilmiştir (8). DEHB, OSB ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği örnekleme eşlik eden BKS semptomları arasında en sık (sıklığı gruplar arasında değişen %73-78 arasında değişmekte) semptomlar bilişsel sorunlar saptanmıştır. Bunlar anlama ile ilgili zorlanma, tuhaf düşünme, unutkanlık ve düşüncelerin ve hareketlerin yavaşlığı olarak belirtilmiştir. Ayrıca bu BKS eşlik eden grupta depresyon ve aşırı uyku hali de daha yaygın bulunmuştur (77).

ABD'deki 1800 çocuk ve ergenin dahil edildiği, toplumu temsil eden örnekleme, klinik olarak BKS kriterlerini karşılayan çocukların %59'unun klinik olarak yüksek DEHB puanlarına sahip olduğunu, klinik DEHB kriterlerini karşılayan çocukların %39'unun da klinik olarak yüksek BKS semptomlarına sahip olduğunu sonucuna varılmıştır (8). Severa ve ark. tarafından yapılan anne, baba ve öğretmenlerden alınan bilgilere göre yürütülen bir araştırmada, yüksek BKS puanları olan çocukların %44-45'inin DEHB kriterlerini karşıladığı ve yüksek DEHB puanları olan çocukların %27-35'inin BKS kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (89).

Genç yetişkinlerden oluşan 245 kişiden oluşan örnekleme, yüksek BKS puanları gösterenlerin depresyon, anksiyete ve uykusuzluk belirtilerinin daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (88).

2.2.4. Bilişsel Kopma Sendromu-Tedavisi

BKS'nin tedavisine yönelik yaklaşımlarda farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler ile psikososyal müdahalelere yönelik sınırlı ancak artan kanıtlarla desteklenmektedir. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların (metilfenidat, lisdeksamfetamin, atomoksetin, klonidin, guanfazin vb.)

BKS semptomlarını iyileştirdiği bulunmuştur (90). Metilfenidat kullanan BKS'li çocuk ve gençlerin DEHB'li çocuk ve gençlerden daha az fayda gördüğü saptanmıştır (91). DEHB ve BKS semptomları özellikle birlikte olan ergenlerde, farkındalık temelli müdahaleler ve bilişsel davranışçı terapi müdahalelerinin pilot çalışmalarda etkin olduğu göstermiştir (92, 93). Okul temelli müdahaleler ve fiziksel egzersiz de faydalı olabilir, ancak bu fikir DEHB'li gruplarda etkinliğinden yola çıkarak dolaylı bir fayda tahmin edilmektedir (94).

Ülkemizde yapılan 185 çocuk ve ergenin dahil edildiği, metilfenidat tedavisinin DEHB'lilerde BKS semptomlarına etkisini araştıran açık etiketli çalışmada, metilfenidat tedavisi alan DEHB'lilerde öğretmen ve ebeveyn geri bildirimlerine dayanarak okulda ve evde BKS semptomlarının azaldığı bildirilmiştir (95). DEHB ve/veya disleksi olan çocukların dahil edildiği 16 haftalık takipli randomize kontrollü çalışmada, atomoksetin tedavisinin bilişsel kopma sendromu belirtilerini azalttığı gözlenmiştir (96).

DEHB'ye eşlik eden yüksek BKS semptomları olan 38 erişkinin dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, lisdeksamfetaminin orta/büyük etki boyutlarında BKS semptomlarını iyileştirdiği bulunmuştur (97).

BKS'de alfa 2 reseptör agonisti olan klonidin ve guanfazinin potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmekte fakat bunların sedatif etkileri nedeniyle BKS'nin sersemlik ve uykululuk semptomlarını arttırabileceği bildirilmiştir (90).

Narkolepsi ve gündüz uyku halinin tedavisi için FDA tarafından onaylanan modafinil, BKS'nin uykulu görünüm ve hipoaktivite semptomlarına yönelik iyi bir seçenek olabilir. Modafinilin BKS'deki dorsal dikkat ağı ile frontoparietal kontrol ağının aktivasyonunu arttırdığına yönelik kanıtlar göz önüne alındığında, BKS'deki beyin temelli işlev bozukluğu mekanizmalarını hedefleyebilir (90).

BKS'nin tanı kriterlerinin sınıflandırma sistemlerine entegrasyonu, etkili tedavisi ve tedavi etkinliğinin olası düzenleyici rolü ile ilgili araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.3. Çocuk ve Ergen Psikopatolojileri ve Oreksin-A, RBP-4, Adipsin İlişkisi

Yağ dokusu başlangıçta enerji deposu olarak kabul edilirken, adipositlerden salgılanan adipositokinlerin keşfiyle enerji homeostazı dışında, hormonlar ve peptitler tanımlanmıştır (98). Adipoz dokudan sentezlenen başlıca adipositokinler leptin, resistin, adiponektin, tümör nekroz faktörü, anjiyotensinojen, adipsin, akilasyon-stimüle edici protein, retinol bağlayıcı protein, interlökin (IL)-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, apelin, nesfatin, rezistin ve visfatindir (99). Oreksin ve oreksin reseptörleri, esas olarak hipotalamusta eksprese edilmekle birlikte, yağ dokusu da dahil olmak üzere bir dizi periferik dokuda eksprese edildiği saptanmış ve adipositokin olarak kabul edilmektedir (100).

Adipokinlerle ilgili yapılan araştırmalarda inflamasyonun düzenlenmesinde önemli roller oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Adipokinlerin çeşitli kanserler, kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların ve ruh sağlığı patolojilerinin gelişiminde etkili olduğu ileri sürülmektedir (101). Adipokinler proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkilerle santral sinir sisteminde (SSS) homeostazise katkıda bulunur. Ayrıca kan beyin bariyerini geçebilir ayrıca kan beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirebilmektedir (102).

Uyarılma, uyku, uyanıklık, motor ve duysal işleme, emosyonel düzenleme, korku işleme, ödül, beslenme, dikkat, yürütücü işlevler ve sosyalleşmeyle bağlantılı nöropeptitlerden biri olan oreksin nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisinde önemli etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda DEHB ve OSB patofizyolojisinde oreksin ve oreksin reseptörlerinin disfonksiyonuna dikkat çekilmiştir (103). Oreksin-A ve oreksin-B uyku uyanıklık döngüsü, fiziksel aktivite ve iştahı düzenlemek için oreksin reseptörlerine bağlanan nöropeptitlerdir. Ayrıca oreksin fetal dönemde kahverengi yağ dokunun farklılaşmasında ve gelişiminde görev almaktadır. Hayvan deneylerinde dışardan beyne oreksin enjekte edildiğinde arteriyel kan basıncının ve kalp hızının arttığı sempatik aktivasyona neden olduğu gözlenmiştir (104).

RBP-4 dolaşımda spesifik retinol taşıyıcısı olan, esas olarak karaciğer ve adipoz dokudan salgılanan adipokindir. RBP-4 ile metabolik hastalıkların,

bozulmuş insülin yanıtının ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol aldığı öne sürülmüştür (105). Yapılan araştırmalarda RBP-4 eksik olan farelerin daha kaygılı davrandığı ve lokomotor aktivitede azalma gösterdikleri bulunmuştur. RBP-4 yoksun farelerin korteks ve hipokampuslerinde nöronal kayıp ve gliosis ile subventriküler bölgede proliferatif nöroblastlarda azalma gibi anatomik anormalliklerin varlığı farelerin davranışlarını etkilediğini öne sürülmüştür (14).

Adipsin, diğer adıyla Kompleman Faktör D, yağ dokusundan ve beyinde astrositlerden salgılanmaktadır. Kompleman sistemi beyinin yapısal olarak korunması ve beyin gelişiminin homeostatik düzenlemeleri için önemli olsa da tamamlayıcı sistemin işleyişindeki aksaklıklar nörogenezde ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile nöroinflamasyonun tetiklenmesi ve nörogelişimsel ve çeşitli nörolojik hastalıkların ortaya çıkması mümkün olabilir (21). Adipokinlerle ilgili araştırmalara ilgi son yıllarda artmıştır. Adipokinlerden bazıları farklı mekanizmalarla çeşitli görevlerde rol alır. Bu durum metabolik hastalıkların yanında ruh sağlığı patolojilerinin de etiyopatogenezinde yer alabileceğini akla getirmiştir. Örneğin açlık ve adipsin düzeylerinin düşük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, bu da bu adipsinin anoreksiya nervosa etiyolojisinde olası rolünü akla getirmiştir (106).

Ülkemizde yapılan 6-16 yaş arasında DEHB tanısı alan 56 çocuk ve ergen ile 40 sağlıklı kontrol çocuk ve ergenin dahil edildiği, oreksin-A ve oreksin-B, nöropeptit Y ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırıldığı araştırmada oreksin-A düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. DEHB'lilerde oreksin-A düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Ayrıca dikkat eksikliği alt tipinde oreksin-A düzeyleri hiperaktivite ve kombine tipe göre daha düşük saptanmıştır (20). Yine ülkemizde yapılan 6-18 yaş arasında DEHB tanısı alan 37 çocuk ve ergen ile 35 sağlıklı kontrol grubu çocuk ve ergenlerin dahil edildiği oreksin-A, apelin-13 ve adiponektin düzeylerini karşılaştıran bir diğer araştırmada, DEHB grubu ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (107).

Adipositokinlerle çocuk ve ergenlerde ruh sağlığı ilişkisini inceleyen bir sistematik derlemede, leptin, ghrelin, resistin ve visfatin düzeylerinin yüksekliği ve adiponektin, RBP-4 ve progranulin düzeylerinin düşüklüğü OSB ile ilişkiliyken;

apelin düzeyinin yüksekliği, düşük adiponektin düzeyleri ve leptin-adiponektin oranının yüksekliği DEHB ile ilişkili bulunmuştur (12). Depresyon tanısı alan 237 yetişkin ve 48 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği RBP-4 düzeyleri ile depresyon ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, depresyon tanısı alanlarda RBP-4 düzeyleri daha düşük saptanmış ve RBP-4'ün depresyonda prognozla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (108). OSB ve otistik regresyonla serum RBP-4 ve lipid düzeylerini inceleyen bir araştırmada, 3-14 yaş arasında OSB tanısı alan 60 çocuk ve ergen ile 36 kontrol grubu çocuk ve ergen dahil edilmiştir. OSB ve sağlıklı kontrol gruplarının RBP-4 düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. OSB'li çocuk ve ergenlerde RBP-4, kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri düşük saptanmıştır. Ayrıca otistik regresyonu olanlarda RBP-4 ve trigliserit düzeyleri otistik regresyon olmayan OSB'lilere göre daha düşük bulunmuştur (16).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve bilişsel kopma sendromu ile ilgili biyomarker arayışı ve tedavi seçeneklerini arttırmaya yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Literatürde hem DEHB hem de BKS de adipsin ve retinol bağlayıcı protein-4 ile ilgili yapılan bir araştırma bulunmamaktadır. Oreksin-A ile yapılan araştırmalar da DEHB ile sınırlıdır. Araştırmamızda DEHB ve BKS tanısı alan hastalarda serum Retinol Bağlayıcı Protein-4, Oreksin-A ve Adipsin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve DEHB ile BKS arasında bu markerların karşılaştırılması hedeflenmektedir. DEHB ve/veya BKS arasında oreksin-A, RBP-4 ve adipsin arasında bir ilişki bulunması halinde bozukluğun nörobiyolojik düzeyde daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacak, yeni tedavi seçeneklerinin tartışılmasını sağlayacak ve literatüre katkıda bulunacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın etik kurul onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TBAEK-573 Karar No ile 05.09.2024 tarihinde alınmıştır. Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü 13.02.2025 tarih ve TTU-2025-6735 karar numarası ile tez projesi olarak desteklenmiştir. Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Deklarasyonu kararlarına ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar tarafından, araştırmaya katılmaya gönüllü olan çocuk ve ergenlere ve ebeveynlerine detaylı bilgi verilerek her katılımcıdan yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

3.1. Araştırma Örneklemi

Araştırmaya Temmuz 2025-Ekim 2025 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, klinisyenler tarafından DSM-5-TR'ye dayalı yapılan ayrıntılı psikiyatrik muayene ile herhangi bir ilaç tedavisi kullanmayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü, 6-18 yaş arası, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı alan 28 hasta, Bilişsel Kopma Sendromu tanısı alan 29 hasta ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine danışmanlık almak için başvuran 28 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 85 kişi araştırmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. DEHB İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 6-18 yaş arasında olmak,
2. DEHB tanısı dışında başka herhangi bir psikiyatrik bozukluğun saptanmaması,
3. Daha önce DEHB tanısı alsa bile son 3 (üç) aydır DEHB için herhangi bir farmakolojik tedavinin kullanılmamış olması,

4. Bilinen kronik herhangi bir tıbbi hastalığın olmaması,
5. Özgeçmişinde nörolojik bir hasar ya da bilinç kaybına neden olan bir kafa travma öyküsünün yokluğu,
6. Klinik olarak normal zekâ seviyesine sahip olmak,
7. Olguların ve ebeveynlerinin çalışmaya katılmak için gönüllü olması

3.1.2. BKS İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 6-18 yaş arasında olmak,
2. BKS tanısı dışında başka herhangi bir psikiyatrik bozukluğun saptanmaması,
3. Daha önce BKS tanısı alsa bile son 3 (üç) aydır BKS için herhangi bir farmakolojik tedavinin kullanılmamış olması,
4. Bilinen kronik herhangi bir tıbbi hastalığın olmaması,
5. Özgeçmişinde nörolojik bir hasar ya da bilinç kaybına neden olan bir kafa travma öyküsünün yokluğu,
6. Klinik olarak en az normal zekâ seviyesine sahip olmak,
7. Olguların ve ebeveynlerinin çalışmaya katılmak için gönüllü olması

3.1.3. Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 6-18 yaş arasında olmak,
2. Klinik değerlendirmeler, görüşmeler ve uygulanan ölçekler sonucunda herhangi bir psikiyatrik bozukluğun saptanmaması,
3. Bilinen kronik herhangi bir tıbbi hastalığın olmaması,
4. Özgeçmişinde nörolojik bir hasar ya da bilinç kaybına neden olan bir kafa travma öyküsünün yokluğu,
5. Klinik olarak en az normal zekâ seviyesine sahip olmak,
6. Olguların ve ebeveynlerinin çalışmaya katılmak için gönüllü olması

3.1.4. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 6 yaşın altında veya 18 yaş ve üzerinde olmak
2. Obezitesinin olması,
3. Bilinen kronik herhangi bir kronik hastalığın olması,
4. Özgeçmişinde nörolojik bir hasar ya da bilinç kaybına neden olan bir kafa travma öyküsünün olması,
5. Klinik olarak veya yapılan nöropsikiyatrik testler sonucunda zekâ seviyesinin düşük olması,
6. Olguların ve ebeveynlerinin çalışmaya katılmak için gönüllü olmaması

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışma grubuna araştırmacılar tarafından oluşturulan olan sosyodemografik veri formu, Atilla Turgay Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'ye Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve CABİ-Çocuk ve Ergen Davranış Envanteri Yavaş Bilişsel Tempo Ölçeği ebeveynler tarafından doldurulmuştur.

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmaya katılan çocuk ve ergenlerin demografik özelliklerinin (yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, anne baba eğitim durumu vb.) öğrenilmesi için bilgiler yer almaktadır. Bu form araştırmacılar tarafından çalışmanın amacına ve kapsamına yönelik literatür bilgileri taranarak hazırlanmış olup ebeveynler tarafından doldurulmuştur.

3.2.2. Atilla Turgay Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'ye Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

DSM-IV ölçütlerinin anlamları değiştirilmeden soru şekline dönüştürülmesi şeklinde Atilla Turgay tarafından geliştirilmiş bir değerlendirme aracıdır. Ölçek,

dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüselliği sorgulayan 3, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu (KOKGB) sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır. DEHB tanısı düşünülen çocukların anne, baba veya öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Her madde için 0= yok, 1= biraz, 2= fazla, 3= çok fazla seçenekleri bulunmaktadır. Dikkat eksikliğinden söz edebilmek için bu belirti ile ilişkili 9 maddeden en az 6'sı 2 ya da 3 olarak; hiperaktivite/dürtüsellik varlığı için bu belirti ile ilişkili 9 maddeden en az 6'sı 2 ya da 3 olarak puanlanmış olmalı ve en az 6 ay boyunca sürmelidir. Karşı olma karşıt gelme bozukluğundan bahsetmek için bu belirti ile ilişkili 8 maddeden 4'ü 2 ya da 3 puan olarak puanlanmış olmalı; Davranım bozukluğundan bahsetmek için bu belirtilerle ilişkili 15 maddeden 3'ü 2 ya da 3 puan olarak puanlanmalıdır (109).

Ölçeğin Türkçe formunun çalışması Ercan ve ark. Tarafından yapılmıştır. Çalışma sonucunda yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'ye Dayalı Tarama ve Değerlendirme ölçeğinin alt ölçekler düzeyinde gerçekleştirilen analizleri güvenilir ve geçerli bulunmuş, tanı ve tarama amacıyla yardımcı olabilecek ayrıntılı bir ölçek olduğu belirtilmiştir (110).

3.2.3. Çocuk ve Ergen Davranış Envanteri Yavaş Bilişsel Tempo Ölçeği

CABİ-Çocuk ve Ergen Davranış Envanteri Becker ve arkadaşları tarafından 2017 yılında geliştirilmiştir. Ölçek yavaş bilişsel tempo, DEHB ve anksiyete alt ölçeklerinden oluşmakta ve her alt ölçek ayrı ayrı kullanılabilir (111). Hakan Öğütlü ve ark. tarafından 2023 yılından CABİ-Yavaş Bilişsel Tempo Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Araştırmamızda ölçeğin ilk 16 sorusunu içeren, 5'li likert tipinde CABİ-SCT alt ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin puanlamasında 12.madde hariç tüm puanların ortalaması 2.0 ve üzerindeyse Bilişsel Kopma Sendromu açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. Puan arttıkça BKS riski artmaktadır (112).

3.3. Örneklerin Biyokimyasal Analizi

Hasta ve kontrol gruplarından Retinol Bağlayıcı Protein-4, Oreksin-A ve Adipsin biyomarkerları analizi için 8-12 saatlik açlık sonrası ve sabah saatlerinde olacak şekilde 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır.

Örnekler alındıktan sonra 30-60 dakika bekletilip, araştırmacılar tarafından 4000 rpm'de 6 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrıştırılmıştır. Serum örnekleri araştırmacılar tarafından eppendorf tüplerine alınarak, çalışma zamanına kadar -80°C de muhafaza edilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarına ait venöz kan örneklerinden santrifüj edilerek elde edilen serumlarda Retinol Bağlayıcı Protein-4, Oreksin-A ve Adipsin biyobelirteç düzeyleri Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda kitlerin uygulama kılavuzlarına uygun olarak ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle analiz edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistikleri SPSS 27.00 programı kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan, kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri belirtildi. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uygun olanlar One way ANOVA Testi ve devamında post-hoc Tukey Testi karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygun olmayanlar ise Kruskal Wallis ve devamında Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare Testi, nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın örneklem sayısı orta etki büyüklüğü ile effect size=0.35, a hata=0.05 ve power=0.8 alınarak G-Power 3.1.9.7 programı ile hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarına ilişkin sosyodemografik veriler Tablo 4.1’de belirtilmiştir. Araştırmamızda 29 BKS tanısı olan, 28 DEHB tanısı olan ve 28 sağlıklı kontrol grubu yer almaktadır. Araştırmaya katılan BKS tanısı alanların yaş ortalaması 12.172 ± 2.86 , DEHB grubunun yaş ortalaması 10.5 ± 2.71 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 11.642 ± 2.93 ’tür. Araştırma grubunda yer alan katılımcıların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. BKS tanısı alanların anne yaşları ortalama 40.655 ± 6.36 , DEHB tanısı alanların anne yaşları ortalama 39.642 ± 5.22 ve kontrol grubunun anne yaşları ortalama 41.857 ± 4.07 ’dir.

Ayrıca BKS tanısı alanların baba yaşları ortalama 44.896 ± 6.16 , DEHB tanısı alanların baba yaşları ortalama 43.821 ± 7.39 ve kontrol grubunun baba yaşları ortalama 43.892 ± 3.26 ’dır. Araştırmaya katılan BKS, DEHB ve kontrol gruplarının anne yaşı ve baba yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmaya katılanların kardeş sayıları karşılaştırıldığında BKS tanısı alanların ortalama 2.206 ± 0.81 , DEHB tanısı alanların ortalama 2.214 ± 0.91 ve kontrol grubunun ortalama 2.25 ± 0.96 kardeşi olduğu saptanmış ve gruplar arasında kardeş sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.1.Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

	BKS	DEHB	Kontrol	t/f Değeri	p değeri
Yaş	12.172±2.86	10.5±2.71	11.642±2.93	2.569	0.083
Anne Yaşı	40.655±6.36	39.642±5.22	41.857±4.07	1.215	0.302
Baba Yaşı	44.896±6.16	43.821±7.39	43.892±3.26	0.300	0.742
Kardeş Sayısı	2.206±0.81	2.214±0.91	2.25±0.96	0.018	0.982

Oneway Anova Testi

Aşağıda Tablo 4.2.'de araştırmaya katılanların cinsiyet, anne eğitim durumları, baba eğitim durumları, kronik hastalıklarının olup olmadığı, daha önce psikiyatrik bir hastalık tanısı alıp almadıkları ve daha önce psikiyatrik ilaç kullanım durumları yer almaktadır. Katılımcılardan BKS tanısı alanların 16'sı(%55.2), DEHB tanısı alanların 9'u(%32.1) ve kontrol grubunun 13'ü(%46.4) kızlardan oluşmaktadır. Araştırma gruplarının cinsiyetleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Araştırmaya katılanlardan BKS tanısı alanların anne eğitim durumu en sık 11 kişi (%24.1) lise mezunu, DEHB tanısı alanların anne eğitim durumu en sık 16 kişi (%57.1) üniversite mezunu, kontrol grubunun anne eğitim durumu en sık 15 kişi (%53.6) üniversite mezunu olarak belirtmişlerdir. Katılımcıların anne eğitim durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. BKS tanısı alanların baba eğitim durumu en sık 10 kişi (%34.5) üniversite mezunu, DEHB tanısı alanların baba eğitim durumu en sık 15 kişi (%53.6) üniversite mezunu, kontrol grubunda ise baba eğitim durumu en sık 13 kişi (%46.4) üniversite mezunu olarak belirtilmiştir. Katılımcıların baba eğitim durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. BKS grubunda yer alanlardan 3 kişi (%10.3), DEHB grubundan 4 kişi (%14.3) ve kontrol grubundan 2 kişi (%7.1) kronik bir hastalığı olduğunu belirtmiştir. BKS, DEHB ve

kontrol gruplarının kronik hastalığa sahip olma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. BKS grubunda yer alanlardan 5 kişi (17.2), DEHB grubunda yer alan 6 kişi (%21.4) ve kontrol grubunda yer alan 1 kişi (%3.6) daha önce psikiyatrik hastalık tanısı almıştır. BKS, DEHB ve kontrol gruplarının daha önce psikiyatrik hastalık tanısı alma durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. BKS grubunda yer alan 5 kişi (%17.2), DEHB grubunda yer alan 7 kişi (%25) ve kontrol grubunda yer alan 2 kişi (%7.1) daha önce psikiyatrik ilaç kullanmıştır. BKS, DEHB ve kontrol grupları ile daha önce psikiyatrik ilaç kullanım durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.2. Katılımcıların Diğer Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırması

		BKS		DEHB		Kontrol		x ²	p
		n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kız	16	42.1	9	23.7	13	34.2	3.11	0.21
	Erkek	13	27.7	19	40.4	15	31.9		
Annenin Eğitim Durumu	Okuryazar	0	0	0	0	1	3.6	7.814	0.452
	İlkokul	2	6.9	2	7.1	2	7.1		
	Ortaokul	7	24.1	3	23.1	3	10.7		
	Lise	11	37.9	7	25	7	25.0		
	Üniversite	9	31	16	57.1	15	53.6		
Babanın Eğitim Durumu	Okuryazar	0	0	0	0	0	0	11.549	0.073
	İlkokul	7	24.1	2	7.1	3	10.7		
	Ortaokul	2	6.9	6	21.4	1	3.6		
	Lise	10	34.5	5	17.9	11	39.3		
	Üniversite	10	34.5	15	53.6	13	46.4		
Kronik hastalık	Var	3	10.3	4	14.3	2	7.1	0.757	0.685
	Yok	26	89.7	24	85.7	26	92.9		
Psikiyatrik hastalık	Var	5	17.2	6	21.4	1	3.6	4.036	0.133
	Yok	24	82.8	22	30.1	27	96.4		
İlaç kullanımı	Var	5	17.2	7	25.0	2	7.1	3.264	0.196
	Yok	24	82.8	21	75.0	26	92.9		

Kikare Testi

Araştırmamızda BKS, DEHB ve kontrol gruplarında Adipsin, Oreksin-A ve RBP-4 düzeyleri Tablo 4.3. Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.'de incelenmiştir.

Araştırma grubunun Oreksin-A düzeyleri BKS grubunda ortalama 161.84 ± 103.49 pg/mL, DEHB grubunda ortalama 280.73 ± 152.68 pg/mL ve kontrol grubunda ortalama 391.66 ± 110.49 pg/mL olarak saptanmıştır. BKS, DEHB ve kontrol gruplarının Oreksin-A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. BKS grubunda yer alanların Oreksin-A düzeyleri DEHB ve kontrol gruplarından daha düşüktür. Ayrıca DEHB grubunda yer alan katılımcıların Oreksin-A düzeyleri kontrol grubunun Oreksin-A düzeylerinden daha düşük saptanmıştır.

Katılımcıların Adipsin düzeyleri BKS grubunda ortalama 4.15 ± 3.01 mg/L, DEHB grubunda ortalama 1.96 ± 0.54 mg/L ve kontrol grubunda ortalama 1.78 ± 0.76 mg/L olarak bulunmuştur. Araştırmaya katılan BKS, DEHB ve kontrol gruplarının Adipsin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. BKS grubunda Adipsin düzeyleri DEHB ve kontrol gruplarından daha yüksek saptanmıştır.

Araştırmamıza katılanların RBP-4 düzeyleri BKS grubunda ortalama 17.78 ± 5.73 µg/mL, DEHB grubunda ortalama 16.05 ± 5.90 µg/mL ve kontrol grubunda ortalama 14.70 ± 5.22 µg/mL olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan BKS, DEHB ve kontrol gruplarının RBP-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.3. BKS, DEHB ve Kontrol Gruplarında Adipsin (CFD), RBP-4 ve Oreksin-A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Biyomarker	Grup	Sayı	Ortalama±Standart Sapma	df	p
Orexin-A ¹ (pg/mL)	BKS	29	161.84±103.49	2	<0.01
	DEHB	28	280.73±152.68		
	Kontrol	28	391.66±110.49		
Adipsin ² (mg/L)	BKS	29	4.15±3.01	2	<0.01
	DEHB	28	1.96±0.54		
	Kontrol	28	1.78±0.76		
RBP-4 ² (µg/mL)	BKS	29	17.78±5.73	2	0.066
	DEHB	28	16.05±5.90		
	Kontrol	28	14.70±5.22		

¹:Oneway Anova Testi ²:Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.4 Oreksin-A Düzeylerinin BKS, DEHB ve Kontrol Grubunda Grup İçi Karşılaştırması

Oreksin-A (pg/mL)			p
	BKS	DEHB	<0.01
		Kontrol	<0.01
	DEHB	BKS	<0.01
		Kontrol	<0.01
	Kontrol	BKS	<0.01
		DEHB	<0.01

Post Hoc Tukey Testi

Tablo 4.5. Adipsin Düzeylerinin BKS, DEHB ve Kontrol Grubunda Grup İçi Karşılaştırması

Adipsin (mg/L)			p
	BKS	DEHB	<0.01
	BKS	Kontrol	<0.01
	DEHB	Kontrol	0.103

Mann Whitney U Testi

Bilişsel kopma sendromu tanısı ile araştırmamızda yer alan katılımcıların Tablo 4.6.'da Adipsin, Oreksin-A ve RBP-4 düzeylerinin diğer parametrelerle karşılaştırması yer almaktadır. BKS grubunda yaş ile Adipsin düzeyleri arasında orta düzeyde bir pozitif korelasyon ($r = 0.428$, $p = 0.02$) ve RBP-4 düzeyleri ile dikkat eksikliği alt ölçeği arasında orta derecede negatif bir korelasyon ($r = -0.423$, $p = 0.02$) saptanmıştır.

Tablo 4.6. Bilişsel kopma sendromu olan grupta kan parametrelerinin diğer parametrelerin ile ilişkisi

	Yaş	bki	CABİ	Dikkat Eksikliği	Hiper-aktivite	Karşıt Olma	Davranım Bozukluğu	Oreksin A	RBP-4
Adipsin (mg/L)	0.428*	0.43	0.266	0.138	-0.004	-0.049	-0.031	-0.034	0.266
Oreksin-A (pg/mL)	0.104	0.17	0.209	-0.257	-0.253	-0.126	0.098	-	0.001
RBP-4 (µg/mL)	0.093	0.22	-0.155	-0.423*	-0.144	-0.116	-0.061	-	-

Spearman Korelasyon Testi *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı ile araştırmamızda yer alan katılımcıların Tablo 4.7.'de Adipsin, Oreksin-A ve RBP-4 düzeylerinin diğer parametrelerle karşılaştırması yer almaktadır. DEHB grubunda hiperaktivite ile Adipsin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon ($r = -0.486$, $p < 0.01$), karşıt olma ile Adipsin düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon ($r = -0.521$, $p < 0.01$), RBP-4 düzeyleri ile Adipsin düzeyleri arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon ($r = 0.542$, $p < 0.01$) saptanmıştır. Ayrıca araştırmamıza katılan DEHB'lilerde Oreksin-A düzeyleri ile davranım bozukluğu alt ölçeği arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r = 0.456$, $p = 0.01$) saptanmıştır.

Tablo 4.7. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan grupta kan parametrelerinin diğer parametrelerin ile ilişkisi

	yaş	bki	CABİ	Dikkat Eksikliği	Hiper-aktivite	Karşıt Olma	Davranım Bozukluğu	Oreksin-A	RBP-4
Adipsin	0.123	0.130	-0.037	-0.245	-0.486**	-0.521**	-0.284	0.001	0.542**
Oreksin-A	0.189	-0.036	0.216	0.276	0.032	0.068	0.456*		-0.126
RBP-4	0.259	0.137	0.036	-0.111	-0.336	-0.337	-0.119		

Spearman Korelasyon Testi *:p<0.05 **:p<0.01

5. TARTIŞMA

DEHB, psikososyal işlevselliği, eğitimi ve benlik saygısını olumsuz etkileyen dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize bir nörogelişimsel bir bozukluktur (113). DEHB'li yetişkinlerin %90'ından fazlası, DEHB semptomlarıyla ilgili olarak orta ile yüksek düzeyde yaşam boyu bozulma bildirmektedir. DEHB'lilerde yürütücü işlevlerle ilgili incelemelerde tepki engelleme, uyanıklık ve çalışma belleği ile ilgili alanlarda sorun yaşadıkları gözlenmiştir (114). Araştırmalarda BKS'lilerin de DEHB'liler kadar olmasa da yürütücü işlevlerde zorlandıkları saptanmıştır (8). Bilişsel ve psikopatolojik zorluklar geliştirme riski taşıyan çocuklarda müdahale süreçlerinde en önemli stratejilerden biri nöronal plastisitenin sağlanabilmesidir. Tek bir işleve çok fazla odaklanan tedavi gerçekten yararlı olmayabilir ve uygulanan müdahaleler bazı çocuklar için işe yarayabilir ancak herkes için etkili olmayabilir. Bu nedenle, spesifik bir semptomun ötesinde etkili müdahalelerle bütünleşmiş multidisipliner bir yaklaşım kritik öneme sahiptir (115). Buradan yola çıkarak DEHB içinde alt tipleri tanımlamayı ve belirlemeyi amaçlayan araştırmalar sonucu BKS ortaya çıkmıştır. BKS'yi değerlendirirken, ek araştırmaların, DEHB'nin farklı alt gruplarını (yüksek BKS belirtileri olan ve olmayan) incelemesi ve BKS'yi DEHB'nin fonksiyonel sonuçları ve tedavi sonuçlarıyla ilişkili olarak bir olası bir faktör olarak değerlendirilmesi, BKS'nin sürekli olarak DEHB'lilerde gelişimsel süreçlerde fonksiyonel bozukluğa yol açıp açmadığı, eşlik eden belirtiler ve tedaviye yanıt verme açısından belirli bir alt grubunu tanımlayıp tanımlamadığı konusunda ayırt edici olacaktır. Bu yöndeki araştırmalar, BKS belirteci olan ve olmayan DEHB'lilerin ayırabilecek geniş kapsamlı etiyolojilere ve özelliklere odaklanmalıdır (91).

Günümüzde DEHB tanısı, semptom değerlendirmesine dayalı psikiyatrik muayene yoluyla konulmakta olup, semptomların oldukça heterojen olması nedeniyle tanı süreci oldukça zorlu olabilmektedir (116). Bu bağlamda, tanısallığın artırılması, altta yatan nörobiyolojinin daha iyi anlaşılması ve tedavi

stratejilerinin iyileştirilmesi amacıyla objektif biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç artarak kabul görmektedir (117).

Araştırmamızda 6-18 yaş arası DEHB, BKS ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan, araştırmaya katılmaya gönüllü toplam 85 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Araştırmamızın amacı DEHB, BKS ve kontrol gruplarında Oreksin-A, Adipsin ve RBP-4 düzeylerinin incelenmesidir.

Çalışmamızda Oreksin-A düzeyleri BKS grubunda ortalama 161.84 ± 103.49 pg/mL, DEHB grubunda ortalama 280.73 ± 152.68 pg/mL ve kontrol grubunda ortalama 391.66 ± 110.49 pg/mL olarak saptanmıştır. BKS, DEHB ve kontrol gruplarının Oreksin-A düzeyleri karşılaştırıldığında ($p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. BKS grubunda yer alanların Oreksin-A düzeyleri DEHB ve kontrol gruplarından daha düşüktür. Ayrıca DEHB grubunda yer alan katılımcıların Oreksin-A düzeyleri kontrol grubunun Oreksin-A düzeylerinden daha düşük saptanmıştır. Ayrıca araştırmamıza katılan DEHB'lilerde Oreksin-A düzeyleri ile davranım bozukluğu alt ölçeği arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r = 0.456$, $p = 0.01$) saptanmıştır. Davranım bozukluğu belirtileri olan DEHB'lilerde Oreksin-A düzeyleri artmaktadır. Literatürde gözlemlediğimiz kadarıyla çalışmamız BKS grubunda Oreksin-A düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır.

Daha önce ülkemizde yapılan 56 DEHB ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir araştırmada çalışmamızla benzer olarak Oreksin-A düzeyi DEHB'lilerde daha düşük saptanmıştır (20). Abanoz ve arkadaşlarının yaptığı 45 DEHB ve 45 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir araştırmada Oreksin-A düzeyleri araştırmamızla benzer olarak DEHB grubunda kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (118). DEHB tanısı alan ve metilfenidat kullanan 119 çocuk, DEHB tanısı olan ve metilfenidat kullanmayan 77 çocuk ve 87 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir araştırmada Oreksin-A düzeyleri DEHB gruplarında kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (119). Avunduk ve arkadaşlarının yaptığı ise 37 DEHB ve 35 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir araştırmada Oreksin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (107).

Oreksinler hipotalamusta üretilip, beynin birçok noktasına etki ederek uyanıklık, uyarılabilirlik, dikkat ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesi üzerine rolü

vardır (120). DEHB ve BKS tanısı alanlarda Oreksin-A eksikliği patofizyolojinin anlaşılmasında ve yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine neden olabilir.

Araştırmamızda Adipsin düzeyleri BKS grubunda ortalama $4.15 \pm 3.01 \text{ mg/L}$, DEHB grubunda ortalama $1.96 \pm 0.54 \text{ mg/L}$ ve kontrol grubunda ortalama $1.78 \pm 0.76 \text{ mg/L}$ olarak bulunmuştur. Araştırmaya katılan BKS, DEHB ve kontrol gruplarının Adipsin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. BKS grubunda Adipsin düzeyleri DEHB ve kontrol gruplarından daha yüksek saptanmıştır. Literatürde daha önce DEHB ve BKS grubunda Adipsin düzeylerinin incelendiği bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Psikiyatri alanında Adipsin düzeylerinin incelendiği 19 anoreksiya nervoza, 12 obez ve 18 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği araştırmada Adipsin düzeyleri anoreksiya nervoza grubunda daha düşük saptanmıştır (106).

Adipsinin kardiyovasküler hastalıklardaki patofizyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda adipsin yüksekliğinin ($\geq 400 \text{ ng/mL}$) koroner arter hastalığı olanlarda tüm nedenlere bağlı ölümleri ve yeniden hastaneye yatışları öngören yeni bir biyobelirteç olduğunu ve koroner arter hastalığının patogenezinde kompleman sistemin alternatif tamamlayıcı sisteminin yeri olduğu sonucuna varılmıştır (121).

Serebral korteks ve omurilikte üst ve alt motor nöronların ilerleyici ve seçici ölümü ile karakterize nörodejeneratif bir hastalık olan Amyatrofik Lateral Skleroz (ALS) ile ilgili yapılan biyobelirteç çalışmalarında IL-6 ve IL-8 değerlerinin düşük olması ile adipsin ve MIP-1b değerleri yüksekliği ALS tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kabul görmüştür (122).

Araştırmamızda Adipsin düzeyleri BKS tanısı alanlarda yüksek bulunmuştur. BKS'de tanısal bir biyomarker, patofizyolojiyi açıklamada veya farmakolojik müdahale geliştirilmesinde yeni bir umut olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle daha büyük örneklem sayısı ile randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda RBP-4 düzeyleri BKS grubunda ortalama $17.78 \pm 5.73 \mu\text{g/mL}$, DEHB grubunda ortalama $16.05 \pm 5.90 \mu\text{g/mL}$ ve kontrol grubunda ortalama $14.70 \pm 5.22 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Araştırmaya katılan BKS, DEHB ve kontrol gruplarının RBP-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

RBP-4'ün beyindeki rolü ile ilgili çok az şey bilinmektedir. RBP-4 eksikliği olan farelerde fiziksel aktivite azalmış ve kaygı benzeri davranışlar artmıştır. Ayrıca yapısal düzeyde, bu fareler korteks ve hipokampusta nöronal kayıp ve gliosis ve subventriküler bölgede çoğalan nöroblastlarda azalma saptanmıştır (123). Erişkinlerde yapılan unipolar depresyon tanısı alan 52 hasta, bipolar bozukluk tip 1 tanısı alan 46 hasta, bipolar bozukluk tip 2 tanısı alan 49 hasta ve 141 kişinin dahil olduğu kontrol grubundan oluşan araştırmada büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF-15), hemopeksin (HPX), hepsin (HPN), matriks metaloproteinaz-7 (MMP-7), RBP-4 ve transtiretin düzeyleri bipolar bozukluk tip 1 grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (124).

Erişkin psikiyatrisinde yapılan 109 şizofreni hastasının dahil edildiği, metabolik sendromu olan ve olmayanların karşılaştırıldığı bir araştırmada metabolik sendromu olan şizofreni hastalarında daha yüksek RBP-4 ve daha düşük adiponektin düzeyleri bulunmuştur (125).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı, 3-14 yaş arası OSB tanısı olanların dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında toplam 60 OSB tanısı olan (otistik regresyon gösteren 18 kişi, otistik regresyon göstermeyen 42 kişi) ve 36 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. RBP4, total kolesterol (TC), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit düzeyleri incelenmiş ve daha düşük serum RBP-4 düzeyleri, otistik regresyon fenomeni ve OSB'nin şiddeti ile ilişkili olarak bulunmuştur (126). Literatürde gözlemlediğimiz çalışmamız kadarıyla DEHB ve BKS ile RBP-4 düzeylerinin araştırıldığı ilk araştırmadır. Araştırmamızda RBP-4 düzeyleri BKS ve DEHB grupları için anlamlı bulunmamıştır ancak daha büyük örneklemle yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

BKS grubunda yaş ile Adipsin düzeyleri arasında orta düzeyde bir pozitif korelasyon ($r = 0.428$, $p = 0.02$) ve RBP-4 düzeyleri ile dikkat eksikliği alt ölçeği arasında orta derecede negatif bir korelasyon ($r = - 0.423$, $p = 0.02$) saptanmıştır. BKS grubunda dikkat eksikliği tanısı alanlar dışlanmıştır ancak eşik altı dikkat eksikliği belirtileri olanlarda dikkat eksikliği belirtileri arttıkça RBP-4 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır.

DEHB grubunda hiperaktivite ile Adipsin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon ($r = - 0.486$, $p < 0.01$), karşıt olma ile Adipsin düzeyleri

arasında güçlü bir negatif korelasyon ($r = - 0.521$, $p < 0.01$), RBP-4 düzeyleri ile Adipsin düzeyleri arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon ($r = 0.542$, $p < 0.01$) saptanmıştır. DEHB tanısı alanlarda hiperaktivite ve karşıt olma karşı gelme belirtileri arttıkça Adipsin düzeyleri azalmaktadır. Ayrıca DEHB'lilerde Adipsin düzeyleri azalırken, RBP-4 düzeylerinin de azaldığı saptanmıştır. Ancak DEHB grubunda RBP-4 ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. İlerleyen çalışmalarda örneklem sayısının artırılarak bu grupta RBP-4 düzeylerinin incelenmesi katkı sağlayabilir. Literatürde DEHB'lilerde Adipsin düzeyleri ile hiperaktivite ve karşıt olma karşı gelme düzeylerini karşılaştıran bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Araştırmamızın kısıtlılıkları arasında bilgilerin ebeveynlerden alınması yer almaktadır. Ancak yapılan araştırmalarda öğretmen ve ebeveynler tarafından bildirilen sonuçların tutarlı olduğu bilinmektedir.

Literatürde bilindiği kadarıyla BKS, DEHB gruplarında Oreksin-A, Adipsin ve RBP-4 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bu nedenle yeterli destekleyici karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamız bu bağlamda literatüre başlangıç seviyesinde bir çalışma olmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Araştırmamızda Oreksin-A düzeyleri BKS ve DEHB gruplarında kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca Oreksin-A BKS grubunda DEHB grubundan daha düşük olarak bulunmuştur.
- 2- Adipsin düzeyleri BKS grubunda DEHB ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.
- 3- DEHB'lilerde Adipsin düzeyi azalırken, RBP-4 düzeylerinin de azaldığı gözlenmiştir.
- 4- DEHB tanısı alanlarda hiperaktivite ve karşıt olma karşı gelme belirtileri arttıkça Adipsin düzeyleri azalmaktadır.

Çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında nörogelişimsel bozukluklar ile ilgili etyopatogenez araştırmacılar tarafından oldukça ilgi görmektedir. DEHB alanında yapılan biyomarker çalışmaları ve son yıllarda BKS'ye artan ilgiyle birlikte birçok araştırma yapılmış ancak henüz tanımlanabilen bir biyomarker bulunmamaktadır. Araştırmamız BKS ile ilgili ilk biyomarker çalışması olması özelliği taşımaktadır. Ayrıca DEHB grubunda da Adipsin ve RBP-4 daha önce çalışılmamıştır. Araştırma sonuçlarımız her ne kadar anlamlı olsa da biyomarker kabul edebilmek için daha büyük örneklemle ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Dikkatsizlik, hiperaktivite/dürtüsellik veya kombine tip olarak tanımlanan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur. DEHB ile ilgili yapılan meta-analizlerde tüm dünyada sıklığının %5.29-7.1 arasında bildirilmiştir. Son yıllarda hayal kurma, boş bakma, uykulu görünme, yavaş hareket etme ve dikkatsizlik belirtileriyle seyreden bilişsel kopma sendromu (BKS) tanımlanmıştır. DEHB ve BKS ile ilgili yapılan araştırmalarda tanısız bir biyobelirteç tanımlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı çocuk ve ergenlerde BKS tanısı alanlarda, DEHB tanısı alanlarda ve sağlıklı kontrol gruplarında Retinol Bağlayıcı Protein-4 (RBP-4), Oreksin A ve Adipsin düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

Araştırmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine başvuran, 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerden araştırmaya katılmaya gönüllü BKS, DEHB ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 85 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. BKS tanısı alanların yaş ortalaması 12.172 ± 2.86 , DEHB tanısı alanların yaş ortalaması 10.5 ± 2.71 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 11.642 ± 2.93 'tür. Araştırmamızda Oreksin-A düzeyleri BKS ve DEHB gruplarında kontrollere göre düşük saptanmıştır. Davranım bozukluğu belirtileri olan DEHB'lilerde Oreksin-A düzeyleri artmaktadır. BKS grubunda Adipsin düzeyleri DEHB ve kontrol gruplarından daha yüksek saptanmıştır. Araştırmaya katılan BKS, DEHB ve kontrol gruplarının RBP-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Araştırmamızda Oreksin-A düzeyleri literatürle benzer olarak DEHB'lilerde daha düşük saptanmıştır. Hipotalamustan üretilen ve başlıca uyku uyanıklık döngüsü, fiziksel aktivite ve iştahı düzenlemekten sorumlu olan Oreksin-A, serebral korteks ve serebellumda farklı bölgelerde de tespit edilmiştir. BKS grubunda da Oreksin-A düzeyleri kontrollere göre düşük saptanmıştır. Çalışmamızda BKS grubunda Adipsin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Araştırmalarda otoimmünite ile Adipsin ilişkisi dikkat çekmiştir ancak BKS ve DEHB ile ilgili literatürde başka bir araştırmaya rastlanmamıştır. DEHB ve BKS

gruplarında RBP-4 ile ilgili anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmamız literatürde gözlendiği kadarıyla BKS ve DEHB gruplarının karşılaştırıldığı ilk biyomarker çalışmasıdır. Biyobelirteçten bahsedebilmek için daha büyük bir örneklem ve randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç vardır. Çalışmamız bu bağlamda literatüre başlangıç seviyesinde bir çalışma olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: DEHB, BKS, Adipsin, Oreksin-A, RBP-4



8. ABSTRACT

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), defined as inattentive, hyperactive/impulsive, or combined type, is the most commonly observed neurodevelopmental disorder in childhood. Meta-analyses on ADHD have reported a global prevalence ranging between %5.29 and %7.1. In recent years, Cognitive Disengagement Syndrome (CDS), characterized by symptoms such as daydreaming, staring blankly, appearing drowsy, moving slowly, and inattention, has been identified as a distinct clinical profile. Despite ongoing research on ADHD and CDS, no diagnostic biomarker has yet been established. The aim of this study is to compare the levels of Retinol-Binding Protein-4 (RBP-4), Orexin-A, and Adipsin among children and adolescents diagnosed with CDS, those diagnosed with ADHD, and healthy controls.

The study included a total of 85 children and adolescents aged 6–18 years, who were either diagnosed with CDS or ADHD or were healthy controls, all of whom voluntarily participated and were recruited from the Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic at Akdeniz University Faculty of Medicine. The mean age of participants diagnosed with CDS was 12.172 ± 2.86 , those with ADHD was 10.5 ± 2.71 , and the control group was 11.642 ± 2.93 . In our findings, Orexin-A levels were lower in both CDS and ADHD groups compared to the control group. Among those with ADHD who also exhibited symptoms of conduct disorder, Orexin-A levels were found to be elevated. Adipsin levels in CDS group were higher than those in both ADHD and control groups. There was no statistically significant difference in RBP-4 levels among CDS, ADHD, and control groups.

Consistent with the literature, Orexin-A levels were lower in individuals with ADHD. Orexin-A, primarily synthesized in the hypothalamus and involved in the regulation of the sleep-wake cycle, physical activity, and appetite, has also been detected in various regions of the cerebral cortex and cerebellum. Similarly, Orexin-A levels in CDS group were found to be lower than those of control group. In addition, Adipsin levels were elevated in CDS group. Although some studies have noted an association between Adipsin and autoimmunity, no prior research has

examined this in relation to ADHD or CDS. No significant differences were found regarding RBP-4 levels in either clinical group. To the best of our knowledge, this is first biomarker study comparing CDS and ADHD groups. However, larger sample sizes and randomized controlled trials are needed to confirm these findings and to establish biomarker validity. Within this context, our study serves as a preliminary contribution to the literature.

Keywords: ADHD, CDS, Adipsin, Orexin-A, RBP-4



9. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th , text revision (DSM-5-TR) ed: American Psychiatric Publishing; 2022.
2. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
3. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
4. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*. 2014;43(2):434-42.
5. Ercan ES, Unsel-Bolat G, Tufan AE, Karakoc Demirkaya S, Bilac O, Celik G, et al. Effect of Impairment on the Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a National Survey: Nation-Wide Prevalence and Comorbidities of ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2022;26(5):674-84.
6. Hinshaw SP. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Controversy, Developmental Mechanisms, and Multiple Levels of Analysis. *Annu Rev Clin Psychol*. 2018;14:291-316.
7. Barkley RA. Barkley sluggish cognitive tempo scale--children and adolescents (BSCTS-CA): Guilford Publications; 2018.
8. Barkley RA. Distinguishing Sluggish Cognitive Tempo From ADHD in Children and Adolescents: Executive Functioning, Impairment, and Comorbidity. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2013;42(2):161-73.
9. Marshall SA, Evans SW, Eiraldi RB, Becker SP, Power TJ. Social and academic impairment in youth with ADHD, predominately inattentive type and sluggish cognitive tempo. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42:77-90.
10. Willcutt EG, Chhabildas N, Kinnear M, DeFries JC, Olson RK, Leopold DR, et al. The internal and external validity of sluggish cognitive tempo and its

relation with DSM–IV ADHD. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42:21-35.

11. Predescu E, Vaidean T, Rapciuc A-M, Sipos R. Metabolomic Markers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) among Children and Adolescents—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4385.

12. Scott SR, Millwood SN, Manczak EM. Adipocytokine correlates of childhood and adolescent mental health: A systematic review. *Developmental Psychobiology*. 2023;65(3):e22379.

13. Özcan Ö, Arslan M, Güngör S, Yüksel T, Selimoğlu MA. Plasma leptin, adiponectin, neuropeptide Y levels in drug naive children with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2018;22(9):896-900.

14. Steinhoff JS, Lass A, Schupp M. Biological functions of RBP4 and its relevance for human diseases. *Frontiers in physiology*. 2021;12:659977.

15. Buxbaum J, Roberts A, Adame A, Masliah E. Silencing of murine transthyretin and retinol binding protein genes has distinct and shared behavioral and neuropathologic effects. *Neuroscience*. 2014;275:352-64.

16. Chen J, Chen J, Xu Y, Cheng P, Yu S, Fu Y, et al. Retinol-binding protein 4 in combination with lipids to predict the regression phenomenon of autism spectrum disorders. *Lipids in Health and Disease*. 2021;20(1):93.

17. Mahoney CE, Cogswell A, Korolnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019;20(2):83-93.

18. Chien Y-L, Liu C-M, Shan J-C, Lee H-J, Hsieh MH, Hwu H-G, et al. Elevated plasma orexin A levels in a subgroup of patients with schizophrenia associated with fewer negative and disorganized symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;53:1-9.

19. Yang L, Zou B, Xiong X, Pascual C, Xie J, Malik A, et al. Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(12):5275-84.

20. Baykal S, Albayrak Y, Durankuş F, Güzel S, Abbak Ö, Potas N, et al. Decreased serum orexin A levels in drug-naïve children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurological Sciences*. 2019;40:593-602.

21. Fatoba O, Itokazu T, Yamashita T. Complement cascade functions during brain development and neurodegeneration. *The FEBS Journal*. 2022;289(8):2085-109.
22. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2021;128:789-818.
23. Bozinovic K, McLamb F, O'Connell K, Olander N, Feng Z, Haagenes S, et al. US national, regional, and state-specific socioeconomic factors correlate with child and adolescent ADHD diagnoses pre-COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*. 2021;11(1):22008.
24. Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. *JAMA network open*. 2018;1(4):e181471-e.
25. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. 2021;11.
26. Babinski DE. Sex Differences in ADHD: Review and Priorities for Future Research. *Current Psychiatry Reports*. 2024;26(4):151-6.
27. Musullulu H. Evaluating attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD): a review of current methods and issues. *Frontiers in Psychology*. 2025;16.
28. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
29. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-75.
30. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(1):3-16.
31. Kessi M, Duan H, Xiong J, Chen B, He F, Yang L, et al. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:925049.

32. Haavik J. Genomics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: What the Clinician Needs to Know. *Psychiatr Clin North Am.* 2025;48(2):361-76.
33. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, Walters R, Therrien K, Nielsen TT, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics.* 2023;55(2):198-208.
34. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry.* 2016;21(7):872-84.
35. Wang Y, Zhao Y, Hu L, Zhang X. The Multidimensional Dynamic Feedback Model: A Comprehensive Framework for Understanding and Managing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Children.* 2025;12(3):303.
36. Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, Widding-Havneraas T, Nytingnes O, Bjelland I, et al. A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry.* 2023;66(1):e90.
37. Serati M, Barkin JL, Orsenigo G, Altamura AC, Buoli M. Research Review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder—a systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2017;58(12):1290-300.
38. Zhu T, Gan J, Huang J, Li Y, Qu Y, Mu D. Association between perinatal hypoxic-ischemic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Journal of child neurology.* 2016;31(10):1235-44.
39. Del-Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2019;252:160-73.
40. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(11):955-70.
41. Rattay K, Robinson LR. Identifying Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a Public Health Concern and Opportunity. *Prev Sci.* 2024;25(Suppl 2):195-202.

42. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020;51(5):315-35.
43. Cabral MDI, Liu S, Soares N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Translational Pediatrics*. 2019:S104-S13.
44. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, (2013).
45. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(12):1443-57.
46. Elwin M, Elvin T, Larsson J. Symptoms and level of functioning related to comorbidity in children and adolescents with ADHD: a cross-sectional registry study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2020;14.
47. Njardvik U, Wergeland GJ, Riise EN, Hannesdottir DK, Öst L-G. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2025;118:102571.
48. Fitzgerald C, Dalsgaard S, Nordentoft M, Erlangsen A. Suicidal behaviour among persons with attention-deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2019;215(4):615-20.
49. Choi WS, Woo YS, Wang SM, Lim HK, Bahk WM. The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: A systematic literature review. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277175.
50. Barkley RA, Fischer M. Hyperactive Child Syndrome and Estimated Life Expectancy at Young Adult Follow-Up: The Role of ADHD Persistence and Other Potential Predictors. *Journal of Attention Disorders*. 2019;23(9):907-23.
51. Childress AC, Berry SA. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. *Drugs*. 2012;72(3):309-25.
52. Arnold LE, Hodgkins P, Kahle J, Madhoo M, Kewley G. Long-term outcomes of ADHD: academic achievement and performance. *Journal of attention disorders*. 2020;24(1):73-85.

53. Bijlenga D, Vollebregt MA, Kooij JS, Arns M. The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2019;11(1):5-19.
54. Kumar G, Sharma B, Tiwari RK, Kumar R, Singh MK. A review on ADHD disorder, diagnosis and therapeutic approach in children and adolescents. *Brain-Apparatus Communication: A Journal of Bacomics*. 2024;3(1):2400070.
55. Dinnissen M, Dietrich A, van der Molen JH, Verhallen AM, Buiteveld Y, Jongejan S, et al. Guideline adherence of monitoring antipsychotic use for nonpsychotic indications in children and adolescents: a patient record review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(1):13-8.
56. Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit–hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(11):1050-6.
57. Atkinson M, Hollis C. NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2010;95(1):24-7.
58. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry*. 2019;24(3):390-408.
59. Amer YS, Al-Joudi HF, Varnham JL, Bashiri FA, Hamad MH, Al Salehi SM, et al. Appraisal of clinical practice guidelines for the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using the AGREE II Instrument: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219239.
60. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-38.
61. Steingard R, Taskiran S, Connor DF, Markowitz JS, Stein MA. New Formulations of Stimulants: An Update for Clinicians. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2019;29(5):324-39.
62. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for

efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699-711.

63. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;230:107940.

64. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):153-73.

65. Nazarova VA, Sokolov AV, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:1066988.

66. Lücke C, Jenkner C, Graf E, Matthies S, Borel P, Sobanski E, et al. Long-term improvement of quality of life in adult ADHD—results of the randomized multimodal COMPAS trial. *International Journal of Mental Health*. 2021;50(3):250-70.

67. Lambez B, Harwood-Gross A, Golumbic EZ, Rassovsky Y. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;120:40-55.

68. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*. 2006;36(2):159-65.

69. Barkley RA. Sluggish cognitive tempo (concentration deficit disorder?): Current status, future directions, and a plea to change the name. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42(1):117-25.

70. Barkley RA. Concentration deficit disorder (sluggish cognitive tempo). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 2015:81-115.

71. Becker SP, Willcutt EG, Leopold DR, Fredrick JW, Smith ZR, Jacobson LA, et al. Report of a work group on sluggish cognitive tempo: Key research directions and a consensus change in terminology to cognitive disengagement

syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2023;62(6):629-45.

72. Tahıllıoğlu A, Bilaç Ö, Kardaş B, Kardaş Ö, Bolat GÜ, Taşdemir AI. The prevalence, sociodemographic, and comorbidity characteristics of turkish children with cognitive disengagement syndrome. 2024.

73. Camprodon-Rosanas E, Ribas-Fitó N, Batlle-Vila S, Persavento C, Alvarez-Pedrerol M, Sunyer J, et al. Sluggish Cognitive Tempo: Sociodemographic, Behavioral, and Clinical Characteristics in a Population of Catalan School Children. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(8):632-41.

74. Servera M, Sáez B, Burns GL, Becker SP. Clinical differentiation of sluggish cognitive tempo and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Abnorm Psychol*. 2018;127(8):818-29.

75. Fredrick JW, Jacobson LA, Peterson RK, Becker SP. Cognitive disengagement syndrome (sluggish cognitive tempo) and medical conditions: a systematic review and call for future research. *Child Neuropsychol*. 2024;30(5):783-817.

76. Becker SP, Leopold DR, Burns GL, Jarrett MA, Langberg JM, Marshall SA, et al. The internal, external, and diagnostic validity of sluggish cognitive tempo: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2016;55(3):163-78.

77. Mayes SD, Calhoun SL, Kallus R, Baweja R, Waschbusch DA. Cognitive Disengagement Syndrome (Formerly Sluggish Cognitive Tempo) and Comorbid Symptoms in Child Autism, ADHD, and Elementary School Samples. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2024;46(3):857-65.

78. Burns GL, Becker SP. Sluggish Cognitive Tempo and ADHD Symptoms in a Nationally Representative Sample of U.S. Children: Differentiation Using Categorical and Dimensional Approaches. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2021;50(2):267-80.

79. Moruzzi S, Rijdsdijk F, Battaglia M. A Twin Study of the Relationships among Inattention, Hyperactivity/Impulsivity and Sluggish Cognitive Tempo Problems. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2014;42(1):63-75.

80. Bolat H, Ercan ES, Ünsel-Bolat G, Tahillioğlu A, Yazici KU, Bacanlı A, et al. DRD4 genotyping may differentiate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42:630-7.
81. Graham DM, Crocker N, Deweese BN, Roesch SC, Coles CD, Kable JA, et al. Prenatal alcohol exposure, attention-deficit/hyperactivity disorder, and sluggish cognitive tempo. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37:E338-E46.
82. Wiggs KK, Cook TE, Lodhawala I, Cleary EN, Yolton K, Becker SP. Setting a research agenda for examining early risk for elevated cognitive disengagement syndrome symptoms using data from the ABCD cohort. *Res Sq*. 2024.
83. East PL, Doom JR, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. Iron Deficiency in Infancy and Sluggish Cognitive Tempo and ADHD Symptoms in Childhood and Adolescence. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2023;52(2):259-70.
84. Wåhlstedt C, Bohlin G. DSM-IV-defined inattention and sluggish cognitive tempo: independent and interactive relations to neuropsychological factors and comorbidity. *Child Neuropsychol*. 2010;16(4):350-65.
85. Mayes SD, Becker SP, Calhoun SL, Waschbusch DA. Comparison of the cognitive disengagement and hypoactivity components of sluggish cognitive tempo in autism, ADHD, and population-based samples of children. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*. 2023;51(1):47-54.
86. Becker SP, Dunn NC, Fredrick JW, McBurnett K, Tamm L, Burns GL. Cognitive Disengagement Syndrome-Clinical Interview (CDS-CI): Psychometric support for caregiver and youth versions. *Psychological assessment*. 2024.
87. Godoy VP, Serpa ALdO, Fonseca RP, Malloy-Diniz LF. Executive functions contribute to the differences between ADHD and Sluggish Cognitive Tempo (SCT) in adults. *Journal of Attention Disorders*. 2023;27(6):623-34.
88. Sadeghi-Bahmani D, Eisenhut L, Mikoteit T, Helfenstein N, Brühl AB, Dürsteler KM, et al. Cognitive Disengagement Syndrome (CDS) and Psychological

Ill-Being in Young Adults Using the Adult Concentration Inventory (ACI). *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(7):2362.

89. Sáez B, Servera M, Burns GL, Becker SP. Advancing the multi-informant assessment of sluggish cognitive tempo: Child self-report in relation to parent and teacher ratings of SCT and impairment. *Journal of abnormal child psychology*. 2019;47(1):35-46.

90. Wiggs K, Froehlich T, Becker S. Pharmacologic Management of Cognitive Disengagement Syndrome (CDS) and Implications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment: Emerging Treatments and Recommendations for Future Research. *CNS Drugs*. 2023;37:293-304.

91. Becker SP. Cognitive disengagement syndrome: A construct at the crossroads. *American Psychologist*. 2025;80(5):812-34.

92. Smart C, Ali J, Viczko J, Silveira K. Systematic Review of the Efficacy of Mindfulness-Based Interventions as a Form of Neuropsychological Rehabilitation. *Mindfulness*. 2021;13:301-17.

93. Wiggs K, Thornton K, Dunn N, Mitchell J, Fredrick J, Smith Z, et al. Mindful Awareness Practices (MAPs) in Adolescents With ADHD and Cognitive Disengagement Syndrome (CDS): A Pilot Open Trial. *Journal of Attention Disorders*. 2024;29:83-100.

94. Smith ZR, Langberg JM. Do sluggish cognitive tempo symptoms improve with school-based ADHD interventions? Outcomes and predictors of change. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;61(5):575-83.

95. Firat S, Gul H, Aysev A. An Open-Label Trial of Methylphenidate Treating Sluggish Cognitive Tempo, Inattention, and Hyperactivity/Impulsivity Symptoms Among 6- to 12-Year-Old ADHD Children: What Are the Predictors of Treatment Response at Home and School? *Journal of Attention Disorders*. 2021;25(9):1321-30.

96. Wietecha L, Williams D, Shaywitz S, Shaywitz B, Hooper SR, Wigal SB, et al. Atomoxetine Improved Attention in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Dyslexia in a 16 Week, Acute, Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2013;23(9):605-13.

97. Adler LA, Leon TL, Sardoff TM, Krone B, Faraone SV, Silverstein MJ, et al. A placebo-controlled trial of lisdexamfetamine in the treatment of comorbid sluggish cognitive tempo and adult ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(4):34965.
98. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2016;Volume 7 - 2016.
99. Maximus PS, Al Achkar Z, Hamid PF, Hasnain SS, Peralta CA. Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? *Cytokine*. 2020;133:155144.
100. Perez-Leighton CE, Billington CJ, Kotz CM. Orexin modulation of adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):440-5.
101. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, et al. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 2023;11(5).
102. Huber K, Szerenos E, Lewandowski D, Toczyłowski K, Sulik A. The Role of Adipokines in the Pathologies of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(19):14684.
103. Knez R, Stevanovic D, Fernell E, Gillberg C. Orexin/Hypocretin System Dysfunction in ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2683-702.
104. Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin Is Required for Brown Adipose Tissue Development, Differentiation, and Function. *Cell Metabolism*. 2011;14(4):478-90.
105. Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2014;3(3):126-39.
106. POMEROY C, MITCHELL J, ECKERT E, RAYMOND N, CROSBY R, DALMASSO AP. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including Factor D/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity. *Clinical and Experimental Immunology*. 2003;108(3):507-15.

107. Avunduk S, Başay Ö, Demir S, Kardeşler A. Evaluation of Orexin-A, Adiponectin and Apelin-13 Serum Levels in Children Diagnosed With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Int J Dev Neurosci*. 2025;85(2):e70014.
108. Yao Q, Li Y. Study of decreased serum levels of retinol binding protein 4 in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;129:24-30.
109. Turgay A. Disruptive behavior disorders child and adolescent screening and rating scales for children, adolescents, parents and teachers. West Bloomfield (Michigan): Integrative Therapy Institute Publication. 1994.
110. ES E. Development of a test battery for the assessment of attention deficit hyperactivity disorder. *Turk J Child Adolesc Psychiatry*. 2001;8:132-44.
111. Becker SP, Burns GL, Schmitt AP, Epstein JN, Tamm L. Toward Establishing a Standard Symptom Set for Assessing Sluggish Cognitive Tempo in Children: Evidence From Teacher Ratings in a Community Sample. *Assessment*. 2019;26(6):1128-41.
112. Öğütlü H, Kaşak M, Doğan U, Atasoy S, McNicholas F. Psychometric Properties of the Turkish version of the Child and Adolescent Behavior Inventory Sluggish Cognitive Tempo Scale (CABI-SCT) in Children and Adolescents. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2023;28(4):1580-94.
113. Neurodevelopmental disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text rev. American Psychiatric Association 2022.
114. Addicott MA, Pearson JM, Schechter JC, Sapyta JJ, Weiss MD, Kollins SH. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the explore/exploit trade-off. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(3):614-21.
115. Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future. *Children*. 2023;10(1):31.
116. da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, Ramos JKN, Rovaris DL, Bau CHD. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover Mental Health*. 2023;3(1):2.
117. Hurjui IA, Hurjui RM, Hurjui LL, Serban IL, Dobrin I, Apostu M, et al. Biomarkers and Neuropsychological Tools in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Subjectivity to Precision Diagnosis. *Medicina*. 2025;61(7):1211.

118. Abanoz E, Ulger Ozbek D, Güven Say A, Uzun Cicek A. Dysregulation of the orexin–leptin–ghrelin axis and its associations with chronotype and sleep disturbances in drug-naïve children with ADHD. *Sleep Medicine*. 2025;136:106839.
119. Lai K-Y, Li C-J, Tsai C-S, Chou W-J, Huang W-T, You H-L, et al. Appetite hormones, neuropsychological function and methylphenidate use in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2024;170:107169.
120. Katzman MA, Katzman MP. Neurobiology of the Orexin System and Its Potential Role in the Regulation of Hedonic Tone. *Brain Sciences*. 2022;12(2):150.
121. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, et al. Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e013716.
122. Gonzalez-Garza MT, Martinez HR, Cruz-Vega DE, Hernandez-Torre M, Moreno-Cuevas JE. Adipsin, MIP-1b, and IL-8 as CSF Biomarker Panels for ALS Diagnosis. *Dis Markers*. 2018;2018:3023826.
123. Buxbaum JN, Roberts AJ, Adame A, Masliah E. Silencing of murine transthyretin and retinol binding protein genes has distinct and shared behavioral and neuropathologic effects. *Neuroscience*. 2014;275:352-64.
124. Frye MA, Nassan M, Jenkins GD, Kung S, Veldic M, Palmer BA, et al. Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders. *Transl Psychiatry*. 2015;5(12):e689.
125. Chen PY, Huang MC, Chiu CC, Liu HC, Lu ML, Chen CH. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(8):1927-32.
126. Chen J, Chen J, Xu Y, Cheng P, Yu S, Fu Y, et al. Retinol-binding protein 4 in combination with lipids to predict the regression phenomenon of autism spectrum disorders. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):93.

10. EKLER

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Cinsiyeti nedir?

- a) Kız b) Erkek

Doğum Tarihi .../.../.....

Kaçıncı sınıfa gidiyor?

Çocuğunuzun boyu nedir?

Çocuğunuzun kilosu nedir?

Çocuğunuzun kronik bir hastalığı var mı?

Daha önce psikiyatrik hastalığı var mı?

Daha önce kullandığı psikiyatrik ilaç var mı? varsa ilacın adı/dozu

1.....2.....

Anne yaşı:

Baba yaşı:

Kardeş sayısı:

Ailede psikiyatrik hastalığı olan var mı?..... varsa kim/tanısı nedir?.....

Annenin eğitim durumu nedir?

- a) Okuryazar b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite

Babanın eğitim durumu nedir?

- a) Okuryazar b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite

Ailenin ortalama gelir düzeyi: TL

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU ÖLÇEĞİ*

(ANNE - BABA FORMU)

I. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

Sorunun Derecesi

SORUN	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
1-Dikkatini ayrıntılara veremez 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 dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4-Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5-Görev ve etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6-Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi-ev ödevi gibi) kaçınır.	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 unutkanlıktır.	0	1	2	3

B. AŞIRI HAREKETLİLİK-DÜRTÜSELLİK

AŞIRI HAREKETLİLİK

SORUN	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
10-Elleri ayakları kıpır kıpır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11-Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturmaz.	0	1	2	3
12-Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşuşturur.	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 takmış gibi davranır.	0	1	2	3
15- Çok konuşur.	0	1	2	3

DÜRTÜSELLİK

16-Soruların soru tamamlanmadan yanıtını verir.	0	1	2	3
17-Sırasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18-Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer. (Başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3

II. BÖLÜM

Sorunun Derecesi

SORUN	Yok	Biraz	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-Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
25-Kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26-Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.	0	1	2	3

III. BÖLÜM

A. İnsanlara ve Hayvanlara Karşı Saldırganlı

Sorunun Derecesi

SORUN	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
27-Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir.	0	1	2	3
28-Kavgda dövüş başlatır.	0	1	2	3
29-Başkalarına ciddi biçimde fiziksel zarar vererek silah (sopa, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca vb.)	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 (saldırganlık, soygun, çanta kapıp kaçmak, tehdit ile soyma, silahlı soygun) yapar.	0	1	2	3
33-Başka birine cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	0	1	2	3

B. Mala Zarar Verme

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

C. Dolandırıcılık ya da Hırsızlık

36-Başkalarının evine, binasına ya da aracına zorla girer.	0	1	2	3
37-Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklardan kaçmak için yalan söyler. (Başkalarını atlatır.)	0	1	2	3
38-Hiç kimse görmeden değerli eşyaları çalar. (Mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)	0	1	2	3

D. Kuralları Ciddi Biçimde Bozma

Sorunun Derecesi

SORUN	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
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 yaş öncesinden başlayarak okuldaki kaçır.	0	1	2	3

*Ölçek 1994 yılında **Prof.Dr.Atilla Turgay** tarafından geliştirilmiş olup, geçerlik ve güvenirliği **Prof.Dr. Eyüp Sabri Ercan ve ark.** tarafından 2001 yılında yapılmıştır. (Ege Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı) Ercan, E.S. Amado, S. Somer O. & Çıkoğlu S. (2001). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çalışması. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 8(3):132-145.

Çocuk ve Ergen Davranış Envanteri-CABİ-SCT

Tarih: _____ No: _____

BÖLÜM 1

	Lütfen belirtilen davranışın son bir ay içinde evde ve sosyal ortamlarda ne sıklıkta olduğunu yuvarlak içine alınız (Okuldaki davranışını değerlendirmeyiniz).	Neredeyse Hiçbir Zaman (Hiçbir zaman ayın ayda bir kez)	Nadi- ren (hafta- ada bir kez)	Bazen (haftada birkaç kez)	Saldılda (günde bir kez)	Çok Sık (günde birkaç kez)	Neredeyse Her Zaman (gün içinde birçok kez)
1	Davranışları yavaştır (yavaşlık)	0	1	2	3	4	5
2	Zihni bulanıktır	0	1	2	3	4	5
3	Boş boş bakar	0	1	2	3	4	5
4	Gün boyunca uyuşuk veya uykuludur (esner)	0	1	2	3	4	5
5	Hayallere dalar	0	1	2	3	4	5
6	Ne düşündüğünü unuttur	0	1	2	3	4	5
7	Düşük düzeyde aktiftir	0	1	2	3	4	5
8	Kendi düşüncelerinde kaybolur	0	1	2	3	4	5
9	Kolayca yorulur	0	1	2	3	4	5
10	Ne diyeceğini unuttur	0	1	2	3	4	5
11	Kolayca kafası karışır	0	1	2	3	4	5
12	Görevleri tamamlamada motivasyonu düşüktür	0	1	2	3	4	5
13	Çevresinin farkında değildir	0	1	2	3	4	5
14	Düşüncelerini netleştirmekte güçlük yaşar	0	1	2	3	4	5
15	Düşünmesi yavaştır	0	1	2	3	4	5
16	Düşüncelerini ifade etmede güçlük yaşar (ör. "dili tutulmuş" gibidir)	0	1	2	3	4	5

Bu 16 davranışın varlığı ŞUANDA oğlunuz veya kızınız için akademik güçlüklerle sebep oluyor mu?

Güçlük Yok Hafif Derecede Güçlük Orta Derecede Güçlük Ciddi Güçlük

Bu 16 davranışın varlığı ŞUANDA oğlunuz veya kızınız için sosyal güçlüklerle sebep oluyor mu?

(ör. Sosyal aktivitelerde anne-babayla, kardeşlerle, arkadaşlarla, diğer yetişkinlerle etkileşiminde güçlükler)

Güçlük Yok Hafif Derecede Güçlük Orta Derecede Güçlük Ciddi Güçlük

© 2015 G. Leonard Burns, SoYean Lee, Mateu Servera, Keith McBurnett, and Stephen P. Becker.

2023 Ögütü, H., Kazak, M., Doğan, U., Atasoy, S., & McNicholas, F. Psychometric Properties of the Turkish version of the Child and Adolescent Behavior Inventory Sluggish Cognitive Tempo Scale (CABI-SCT) in Children and Adolescents. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*.

