

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

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
TANILI ÇOCUKLARDA SERUM GALEKTİN-1, GALEKTİN-3,
GALEKTİN-8 VE GALEKTİN-9 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ZÜLEYHA ULUSOY

TRABZON, 2025

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

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
TANILI ÇOCUKLARDA SERUM GALEKTİN-1, GALEKTİN-3,
GALEKTİN-8 VE GALEKTİN-9 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜLEYHA ULUSOY

DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ ESRA HOŞOĞLU

TRABZON, 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde çalışkanlığı ile bize örnek olan, her adımda destek sağlayan ve yönlendirmeleriyle bu çalışmanın tamamlanmasına büyük katkı sağlayan değerli danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esra Hoşoğlu'na,

Eğitimim ve akademik gelişimim için desteğini her daim yanımda hissettiğim, öğrenme ve öğretme azmini rehber edindiğim Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Bahadır Turan'a,

Asistanlık sürecimdeki destekleri için hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Volkan Şahin'e, Doç. Dr. Samiye Çilem Bilginer'e, rotasyonlarımda eğitimime katkıda bulunan Erişkin Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji bölümlerinin saygıdeğer hocalarına,

Tezimin biyokimya aşamalarında yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Yüksel Aliyazıcıoğlu'na ve Dr. Öğr. Üyesi Nihal Türkmen Alemdar'a,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli arkadaşlarım, Uzm. Dr. Cansu Taşdemir, Uzm. Dr. Selman Yıldırım, Dr. Hasret Turan, Uzm. Dr. Berire Çekin Yılmaz, Uzm. Dr. Sevda Hızarcı Bulut, Uzm. Dr. Yasemin Demirci, Dr. Feyza Nur Karakaş, Dr. Şule Korkmaz, Dr. Furkan Can Tuzcu, Dr. Yasin Çelik ve Dr. Arzu Gümüş'e,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini ve dostluğunu yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Sevil Aydoğdu'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm bölüm arkadaşlarıma,

Araştırmamıza gönüllü olarak destek veren tüm çocuklara ve ailelere,

Çalışmamda fedakarlıklarıyla süreci benim için kolaylaştıran yeğenlerim Ömer Yusuf, Ahmet ve Ömer Halis Tehinoğlu'na

Bu zorlu sürecin her anında yanımda olan her şeyden önce iyi ve merhametli bir insan ve hekim olabilmem için beni yetiştirmeye gayret eden canım anneme ve babama, ağabeylerime, yengelerime, neşe kaynağım yeğenlerime,

En büyük destekçim, hayat arkadaşım Sinan Ulusoy'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Züleyha Ulusoy

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA SERUM GALEKTİN-1, GALEKTİN-3, GALEKTİN-8 VE GALEKTİN-9 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ZÜLEYHA ULUSOY, UZMANLIK TEZİ, TRABZON 2025

Amaç: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmekle birlikte etiyolojik nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarla DEHB'nin patofizyolojisinde nöroinflamasyon ve immün sistem disfonksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Galektinler özellikle hücresel bağlanma ve sinyal iletiminde rol oynayan lektin yapılı proteinlerdir. Özellikle galektin 1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9'un Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda nörogelişimsel bozukluklarda galektin düzeylerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. DEHB ile galektin-1, galektin-8 ve galektin-9 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmazken galektin-3 ile ilişkiyi inceleyen oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve DEHB şiddeti ile klinik özelliklerin bu galektinlerin serum düzeyleri ile olası ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma Aralık 2023 ile Temmuz 2024 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Klinik değerlendirme süreci DSM-5 tanı kriterlerine ve Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) ile yapılan yarı yapılandırılmış görüşmelere dayanarak yapılmıştır. Bu doğrultuda DEHB tanısı konmuş, çalışmaya katılmayı kabul eden ve uygunluk kriterlerini karşılayan 45 çocuk olgu grubu olarak belirlenmiş; cinsiyet ve yaş açısından bu çocuklarla eşleştirilen 40 çocuk ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. DEHB belirtilerini ve bu

belirtilerin şiddetini değerlendirmek amacıyla DEHB grubunda Conners Aile Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CADÖ-YK) ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28) kullanılmıştır. Kontrol grubunda ise yalnızca CADÖ-YK kullanılmıştır. Her iki gruba da Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) uygulanmıştır. Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: DEHB grubunun kontrol grubuna göre galektin-1, galektin-9 serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0,001$; $p < 0,001$), galektin-8 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Ancak galektin-3 serum düzeyi açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p = 0,812$). Serum galektin-9 düzeyi ile CADÖ-YK toplam puanı arasında negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmişken ($p=0,007$) serum galektin-1, galektin-3 ve galektin-8 düzeyleri ile DEHB şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,386$; $0,223$; $0,217$).

Sonuç: Bu çalışmadaki veriler serum galektin-1, galektin-8 ve galektin-9 düzeylerindeki anlamlı farklılıkların DEHB etiyopatogenezi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9'un DEHB tanısı ve etiyolojisinde potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, galektin-1, galektin-3, galektin-8, galektin-9, nöroinflamasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM GALECTIN-1, GALECTIN-3, GALECTIN-8 AND GALECTIN-9 LEVELS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

ZULEYHA ULUSOY, THESIS, TRABZON 2025

Objective: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder in childhood. While genetic and environmental factors are known to play a role in its etiology, the exact etiological causes have not been fully elucidated. Recent research suggests that neuroinflammation and immune system dysfunction may play a role in the pathophysiology of ADHD. Galectins are lectin-like proteins that particularly play a role in cellular adhesion and signal transduction. Galectin-1, galectin-3, galectin-8, and galectin-9 are particularly known to be associated with the Central Nervous System (CNS). Studies have shown that there are changes in galectin levels in neurodevelopmental disorders. Although no studies have been found investigating the relationship between ADHD and galectin-1, galectin-8, or galectin-9 levels, there are very few studies examining the relationship with galectin-3. This study aims to compare serum levels of galectin-1, galectin-3, galectin-8, and galectin-9 in children and adolescents diagnosed with ADHD with healthy controls and to explore the possible relationships between ADHD severity, clinical features, and the serum levels of these galectins.

Method: The study was conducted between December 2023 and July 2024 at the Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University. The clinical evaluation process was based on the DSM-5 diagnostic criteria and semi-structured interviews with the Turkish adaptation of the Affective Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). Accordingly, 45 children who were diagnosed with ADHD, agreed to participate in the study and met the eligibility criteria were determined as the case group; 40 children matched with these children in terms of gender and age were included in the control group. The Conners' Parent Rating

Scale-Revised Short Form (CPRS-R: S) and the Conners' Teacher Rating Scale (CTRS-28) were used to assess the symptoms and the severity of ADHD symptoms in the ADHD group. In the control group, only the CPRS-R: S was used. Both groups were administered the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). Serum galectin-1, galectin-3, galectin-8 and galectin-9 levels were measured by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method in the case and control groups.

Results: Serum levels of galectin-1 and galectin-9 were statistically significantly higher ($p < 0.001$; $p < 0.001$) and galectin-8 was statistically significantly lower ($p < 0.001$) in the ADHD group compared to the control group. However, no significant difference was found between ADHD and control groups in terms of galectin-3 serum levels ($p = 0.812$). While there was a moderate and statistically significant negative correlation between serum galectin-9 level and CPRS-R: S total score ($p = 0.007$), no correlation was found between serum galectin-1, galectin-3 and galectin-8 levels and ADHD severity ($p = 0.386$; 0.223 ; 0.217).

Conclusion: The data in this study indicate that significant differences in serum galectin-1, galectin-8 and galectin-9 levels may be related to the etiopathogenesis of ADHD. Further studies are needed to evaluate galectin-1, galectin-3, galectin-8 and galectin-9 as potential biomarkers in the diagnosis and etiology of ADHD.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, galectin-1, galectin-3, galectin-8, galectin-9, neuroinflammation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	4
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	9
2.1.3. Etiyoloji	12
2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme	21
2.1.6. Eşlik Eden Tanılar ve Ayırıcı Tanılar	23
2.2. DEHB ve İnflamasyon	27
2.2.1. İnflamasyon	27
2.2.2. Nöroinflamasyon.....	27
2.2.3. DEHB’de İnflamasyon ve Nöroinflamasyonun Rolü	31
2.3. Galektinler	31
2.3.1. Galektin-1	37
2.3.2. Galektin-3	39
2.3.3. Galektin-8	40
2.3.4. Galektin-9	42
2.3.5. Galektinler ve Psikiyatrik Bozukluklar	43

2.4. Galektinler ve DEHB	46
2.5. Çalışmanın Hipotezleri	46
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR	48
3.1. Araştırma Tipi	48
3.2. Araştırmanın Örneklemi	48
3.2.1. Araştırmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	48
3.3. Yöntem	48
3.4. Veri Toplama Araçları	50
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek-2)	51
3.4.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) (Ek-3).....	51
3.4.3. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK) (Ek-4)	52
3.4.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28) (Ek-5) ..	52
3.4.5. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R).....	53
3.5. Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-8 ve Galektin-9 Düzeylerinin Ölçümü	53
3.5.1. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi	54
3.5.2. Serum Galektin-1 Seviyelerinin Belirlenmesi	54
3.5.3. Serum Galektin-3 Seviyelerinin Belirlenmesi	56
3.5.4. Serum galektin-8 Seviyelerinin Belirlenmesi	57
3.5.5. Serum Galektin-9 Seviyelerinin Belirlenmesi	59
3.6. Veri Analizi	61
3.7. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Onayı	61
4. BULGULAR	63
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	63
4.1.1. Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler	63

4.1.2. Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri ve Aileye ait Tanımlayıcı Özellikler.....	64
4.1.3. Prenatal ve Gelişimsel Özellikler.....	67
4.2. DEHB ve Kontrol Gruplarının Connors Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK) Puanlarının Karşılaştırılması	70
4.3. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-8, Galektin-9 Düzeyleri.....	70
4.4. DEHB Grubunda Galektin Düzeylerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerle İlişkisi	72
4.4.1. Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi.....	72
4.4.2. Klinik Özelliklerle İlişkisi	73
4.5. DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede galektin Düzeylerinin ROC Analizi ile Değerlendirilmesi	74
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ.....	87
7. KAYNAKLAR.....	88
8. EKLER.....	149
Ek-1. Gönüllü Onam Formları.....	149
Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	159
Ek-3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Kısa Form Örneği (ÇDŞG-ŞY)	162
Ek-4. Connors Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK)	166
Ek-5. Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28).....	168

KISALTMALAR DİZİNİ

AACAP: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

CADÖ-YK: Conners Aile Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa

CNTFR: Ciliary neurotrophic factor receptor

CÖDÖ-28: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

COMT: Katekolamin N-Metil Transferaz

ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması

DA: Dopamin

DB: Davranım Bozukluğu

DBH: Dopamin Beta Hidroksilaz enzimi

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB- B: Bileşik Görünüm

DEHB- DE: Dikkatsizlik Baskın Görünüm

DEHB- HA: Hiperaktivite Baskın Görünüm

DRD4: Dopamin D4 reseptör geni

DRD5: Dopamin D5 reseptör geni

DSM: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Diffüzyon Tensör Görüntüleme

EEG: Elektroensefalografi

GWAS: Genome-Wide Association Study

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

ICD: International Clasification of Diseases- (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)

JAK-STAT: Janus kinaz - sinyal dönüştürücü transkripsiyon aktivatör

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KOKGB: Karşıt Olma ve Karşıt Gelme Bozukluğu

LPS: Lipopolisakkarit

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NE: Norepinefrin

NET: Norepinefrin Transporter

ORT: Ortalama

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

ÖÖB: Özgöl Öğrenme Bozukluğu

PFK: Prefrontal Korteks

ROC: Receiver Operating Characteristic

SS: Standart Sapma

TIM-3: T hücre immünoglobulin ve mukin domaini-3

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WISC-R: Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği Puanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DEHB ile ilişkili nörotransmitterler	20
Tablo 2. DEHB ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı ve klinik özellikler	63
Tablo 3. Anneye ilişkin sosyodemografik veriler	65
Tablo 4. Babaya ilişkin sosyodemografik veriler.....	66
Tablo 5. Aileye ait özelliklerin karşılaştırılması	67
Tablo 6. Prenatal özellikler	68
Tablo 7. Gelişimsel özellikler	69
Tablo 10. DEHB grubunda serum galektin düzeylerinin korelasyonu.....	71
Tablo 11. Sosyodemografik verilerin serum galektin düzeyleriyle korelasyon analizi	72
Tablo 12. DEHB tanılı olguların serum galektin düzeylerinin CADÖ-YK ve CÖDÖ-28 toplam puan ve alt ölçekleriyle olan ilişkisinin araştırılması.....	73
Tablo 13. Serum galektin düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi	74

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Galektin-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	55
Grafik 2. Galektin-3 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	57
Grafik 3. Galektin-8 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	59
Grafik 4. Galektin-9 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	60
Şekil 1. DEHB ve kontrol grubunun serum galektin-1, galektin-3, galektin-8, galektin-9 düzeyleri	71
Şekil 2. Serum galektin düzeylerinin ROC eğrisi	75



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), gelişimsel düzeye uygun olmayan dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize; bilişsel, duygusal, sosyal ve akademik işlevselliği olumsuz yönde etkileyen, belirtileri erken çocukluk döneminde başlayan ve genellikle yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Çocukluk çağıının en sık görülen nörogelişimsel bozukluğu olup 3-12 yaş aralığındaki çocukların %7,6'sını, 12-18 yaş aralığındaki çocukların ise %5,6'sını etkilemektedir (2). Ülkemiz genelinde 2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada DEHB sıklığı %12,4 olarak tespit edilmiştir (3).

DEHB'nin etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olup genetik, nörofizyolojik, nörokimyasal ve çevresel birçok faktörün etiyojide rol oynadığı dair kanıtlar giderek artmaktadır (4). Son yıllarda yapılan çalışmalar DEHB'li bireylerde pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mekanizmaların sağlıklı bireylere göre farklılık gösterdiğini saptamıştır. Bu durumun bozukluğun gelişimi ve seyrinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. İnflamasyonun DEHB'nin patofizyolojisine ilişkin kanıtlar nöroinflammatuar süreçlerin beyinde hem yapısal hem de işlevsel değişikliklere yol açarak semptomların gelişiminde rol oynayabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca inflamasyonun beynin belirli bölgelerinde nöronal plastisiteyi, nörotransmitter dengesini ve sinaptik bağlantıları olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (5). Bu bağlamda inflamasyonun nörogelişim süreçleri üzerindeki etkisi DEHB'nin erken çocukluk döneminde başlayarak yaşam boyu sürebilen bir bozukluk olmasının altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bununla birlikte inflamasyon ve DEHB arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamış olup bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda psikiyatrik hastalıkların özellikle nörogelişimsel bozuklukların tanı ve tedavisinde yalnızca semptomlara dayalı kriterlerin değil biyobelirteçlerin de kullanılabileceğine dair çalışmalar giderek önem kazanmaktadır (6). Birçok psikiyatrik bozukluk için bu alanda araştırmalar sürdürülmektedir. DEHB'de biyobelirteç olarak değerlendirilebilecek çeşitli parametreler üzerinde çalışmalar yapılmış ve inflammatuar parametrelerin bu aday biyobelirteçler arasında olabileceği tespit edilmiştir (7). Bu inflammatuar parametrelerden biri de galektinlerdir (8,9).

Galektinler, birçok hücre ve dokuda yaygın olarak bulunan ve 16 üyeden oluşan bir protein ailesidir; bu üyelerden yalnızca 12'si insanlarda tespit edilmiştir (10). Merkezi sinir sisteminde (MSS) eksprese edilen temel galektinler arasında galektin-1, galektin-3, galektin-4, galektin-8 ve galektin-9 yer almaktadır (8). Galektinler, glikoproteinler ve glikolipidlere bağlanabilen proteinler olup β -galaktosit bağlayıcı lektinler sınıfına dahildir. Bu proteinlerin en belirgin yapısal özelliği tüm üyelerinde bulunan karbohidrat tanıma alanı (KTA) olarak bilinen yaklaşık 130 amino asit uzunluğundaki bir bölgedir. KTA β -galaktosit içeren oligosakkaritleri tanıyarak onlara bağlanma kapasitesine sahiptir (11). Hücre sinyalizasyonu, hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon, transformasyon, hücre büyümesinin düzenlenmesi, apoptozun inhibisyonu ve indüklenmesi, anjiyogenez, kanser, metastaz ve immün yanıtlar gibi birçok biyolojik süreçte aktif rol oynayan proteinlerdir (12,13). Galektinler inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların patolojik süreçlerinde farklı roller üstlenmektedirler (14). Galektin ailesinin bazı üyeleri inflamatuvar süreçleri tetikleyen pro-inflamatuvar mediatörler olarak görev yaparken diğer üyeler inflamasyonu baskılayan anti-inflamatuvar mediatörler olarak katkıda bulunmaktadır (8). Bu farklı roller galektin türüne, bulundukları dokunun özelliklerine, hücre içi veya hücre dışı lokalizasyonlarına ve mevcut patolojik koşullara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (15).

Nörogelişimsel bozuklukların etiolojisinde inflamasyonun olası rolü ve galektinin inflamatuvar süreçler üzerine etkisi birlikte ele alındığından nörogelişimsel bozukluklarda galektin düzeylerinde değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda çeşitli nörogelişimsel bozukluklarda araştırmalar yapılmış olup bundan biri de DEHB'dir. Literatür incelendiğinde galektinler ve DEHB ile ilgili yapılan çalışmaların yalnızca Galektin-3 üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Galektin-3 düzeylerinin DEHB ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda insanlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Mevcut literatürde DEHB'li bireylerde MSS homeostazının önemli bir düzenleyicisi ve nöroinflamasyonda kritik bir rol oynayan galektin-1, galektin-8 ve galektin-9 düzeylerinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. DEHB ile ilişkili olabilecek nöroinflamatuvar parametrelerin belirlenmesi, bu bozukluğun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve risk faktörlerinin belirlenmesine katkı

sağlayabilir. Bu doğrultuda bu tez çalışmasının amacı; DEHB tanısı almış çocuk ve ergenlerde serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak ve DEHB şiddeti ile klinik özelliklerin galektin serum düzeyleri ile olası ilişkilerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) gelişimsel düzeye uygun olmayan dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize; bilişsel, duygusal, sosyal ve akademik işlevselliği birçok yönden olumsuz etkileyen belirtileri erken çocukluk döneminde başlayan ve genellikle hayat boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (13). DEHB'nin tarihsel süreçte çeşitli tanımları bulunmakla birlikte yazında DEHB belirtilerine benzer özellikler ilk kez Alman Dr. Melchior Adam Weikard'ın 1775 tarihli tıp bilimleri ders kitabının dikkat bozukluklarını anlatan bir bölümünde ele alınmıştır (16). Bunu takiben İskoçyalı hekim Dr. Alexander Crichton, 1798'de yayımlanan kitabının "Dikkat ve Hastalıkları" başlıklı ikinci bölümünde, küçük çocukların dikkat sorunlarına değinmiştir (17). Alman psikiyatrist Heinrich Hoffmann tarafından 1846'da yazılan "Struwwelpeter" adlı hikâye kitabındaki "Huzursuz Philip'in Hikayesi (the story of fidgety Philip)" adlı öykü, yemek masasında duramayan ve yere düşen epilepsi tanılı Philip'i ve ailesinin tepkilerini anlatır. Hoffmann Philip'in davranışsal sorunlarını "dürtüsel delilik" veya "kusurlu engelleme" olarak adlandırmış olsa da aslında Philip üzerinden literatürde ilk kez hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri tasvir edilmiştir (18).

DEHB tanısının bilimsel başlangıç noktası olarak 1902'de pediatrik Sir George Frederich Still tarafından İngiliz tıp dergisi Lancet'te yayınlanan Moral Defect makalesi kabul edilmektedir (19). Still makalesinde dikkati sürdürmede zorluk çeken, hiperaktif, dürtü kontrol bozukluğu ve davranış sorunları olan çocukları "ahlaki kontrolün yetersizliği" olan çocuklar olarak tanımlamış ve bu çocukların organik beyin hasarı ve zihinsel yetersizlikleri olmadığı halde akademik ve sosyal açıdan zorlandıklarını bildirmiştir (20). 1917-1928 yılları arasında yaşanan İspanyol Gribi salgını ve ardından görülen letarjik ensefalit epidemisi sonrasında etkilenen çocuklarda öğrenme güçlükleri, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, agresyon ve duygusal değişkenlik gibi belirtiler gözlemlenmiş ve bu durum "postensefalitik davranış bozukluğu" olarak tanımlanmıştır (21). 1930'lu ve 1940'lı yıllarda Kahn ve Cohen tarafından yürütülen araştırmalarda beyin hasarı ile bu davranış değişiklikleri

arasındaki ilişki gösterilmiş ve klinik tablonun beyin sapındaki hasardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. 1947 yılında Strauss ve arkadaşları, beyin hasarı ile ilişkilendirilen öğrenme güçlükleri ve davranış problemleri bütününe "minimal beyin hasarı sendromu" adını vermiştir (22). 1950'li yıllarda nörolojik hasar belirtisi olmadan da davranış değişikliklerinin mümkün olduğuna dair bulguların artmasıyla birlikte hasar (damage) ifadesi işlev bozukluğuna (dysfunction) çevrilmiş, "minimal beyin hasarı" tanımının yerini "minimal beyin disfonksiyonu" tanımı almıştır (23).

DEHB resmi terminolojide bir bozukluk olarak ilk kez 1957'de Laufer ve arkadaşları tarafından öne sürülen "Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu" olarak yer almıştır (24). Sınıflama sistemlerine ise Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1965 yılında geliştirdiği "Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-9 (ICD-9)"da "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" ve 1968 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin "Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı-II (DSM-II)"de "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu" şeklinde eklenmiştir. Semptomlara "Davranım Bozukluğu" eşlik ediyor ise tanı "Hiperkinetik Davranım Bozukluğu" olarak adlandırılmıştır (25). Dönem normlarına göre hiperaktivitenin öne çıkan belirti olduğu düşünülmüş ve her iki tanımda da özellikle motor hiperaktiviteye vurgu yapılmıştır. Ancak 1970'lerde yapılan çalışmalar bu çocukların temel sorunlarının dikkat eksikliği ve dürtüsellik olduğunu hiperaktivitenin ise ikinci planda bir sorun olduğunu öne sürmüştür (26). Bu bulgular doğrultusunda, 1980 yılında ilk kez DSM-III'te 'dikkat eksikliği' terimi kullanılarak bozukluk "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" olarak yeniden adlandırılmış ve 'hiperaktivitesi olan' ve 'hiperaktivitesi olmayan' olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. DSM-III'ün düzenlenmiş halinde (DSM-III-R) bozukluğun adı "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak değiştirilmiş ve tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Tanı ölçüt sayısı 14'e çıkarılmış, tanı için bu belirtilerden en az 8 tanesinin bulunması şartı getirilmiş, ayrıca bulguların 7 yaşından önce başlaması, en az 6 ay sürmesi ve en az 2 farklı ortamda görülmesi gibi koşullar eklenmiştir (27). 1994 yılında yayınlanan DSM-IV'te ise DEHB "Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk veya Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar" grubu içinde, "Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığı altında sınıflandırılmıştır. Ayrıca DEHB ile sıkça ilişkilendirilen Davranım Bozukluğu (DB) ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) tanılarına da bu kategori içinde yer

verilmiştir. Tanı ölçütlerinde dikkat eksikliği ile hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri birbirinden ayrılmış; DEHB ‘dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip’, ‘hiperaktivite ve dürtüsellik baskın olduğu tip’ ve her iki gruptan belirti taşıyan ‘bileşik tip’ olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır (28). ICD-9’da olduğu gibi, 1990 yılında onaylanan ICD-10’da da bu bozukluk 'Hiperkinetik Bozukluk' olarak adlandırılmaya devam edilmiştir. ICD-10’da DSM-IV’ten farklı olarak, belirtilerin 7 yaş yerine 5 yaşından önce başlaması gerektiği ve tanı alan bireylerin motor ve dil gelişiminde genellikle gecikme olduğu belirtilmiştir (29). 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR’de, DSM-IV’e göre bozukluğun adında ve tanı kriterlerinde herhangi bir değişiklik gerçekleştirilmemiştir (30) .

2013 yılında yayımlanan DSM-5 ile DEHB, "Nörogelişimsel Bozukluklar" kategorisi altına alınmıştır. Önceki sürümlerde olduğu gibi DEHB'nin belirti sayısı DSM-5'te değişmemiş ancak tanı koymak için çocuk ve ergenlerde en az 6 belirti bulunması gerekirken 17 yaş ve üstü bireyler için bu sayı en az 5 belirti olarak yenilenmiştir. DSM-IV'te belirtilerin 7 yaşından önce ortaya çıkması gerekliliği vurgulanırken, DSM-5'te bu şart 12 yaş öncesine çekilmiştir. Ayrıca DSM-5'te DEHB'nin üç alt tipinin isimlendirilmesi konusunda bir değişikliğe gidilmiş DSM-IV'te kullanılan "alt tip (subtype)" terimi yerine DSM-5'te "görünüm (presentation)" kavramı kullanılmıştır. Hastaların belirtilerinin şiddeti için işlevselliğin üzerindeki etkilerine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılan "şimdiki şiddet" tanımı kullanılmıştır. DSM-IV'te DEHB tanısı konulabilmesi için belirtilerin başka bir bozukluğun parçası olarak değerlendirilmemesi gerektiğine dair “Bu bozukluk yaygın gelişimsel bozukluğun, şizofreninin veya başka bir psikozun gidişi ile daha iyi açıklanamaz.” ibaresi yer almış, ancak bu ifade DSM-5'te kaldırılmıştır. “Aynı zamanda mental bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.” ifadesine de yer verilmemiştir (1).

DEHB, ICD-10’da hiperaktivite belirtilerine vurgu yapılarak 'Hiperkinetik Bozukluklar' olarak adlandırılmışken 2018’de yayımlanan yeni ICD-11’de DSM-5’e benzer şekilde 'Nörogelişimsel Bozukluklar' kategorisi altında 'Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' olarak yeniden adlandırılmıştır. 2022 yılında yayımlanan DSM-5-TR ile DSM-5 arasında DEHB tanı kriterleri açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır. Ancak DSM-5-TR ile ICD-11 arasındaki temel fark, DSM-5-TR’de

dokuz dikkatsizlik ve dokuz hiperaktivite/dürtüsellik semptomu yer alırken, ICD-11'de her iki alanda da on bir semptomun bulunmasıdır. Ayrıca DSM-5-TR'de dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik alanlarındaki semptom sayısı için tanısal eşik değeri açıkça belirtilirken ICD-11'in klinisyenlerin klinik gözlemlerine dayanarak tanı koymalarına uygun bir yaklaşım benimsediği, klinik karar vermede daha fazla esneklik sağladığı ve belirlenmiş bir eşik değeri gibi algoritmik gereklilikleri zorunlu kılmadığı görülmektedir (31).

DSM-5'e Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

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

1) Dikkatsizlik: Gelişim düzeyine göre uygun olmayan, toplumsal ve okul/iş yaşamını doğrudan olumsuz etkileyen aşağıdaki altı ya da daha fazla belirtinin en az altı aydır sürmesi gerekir.

Not: Belirtiler yalnızca karşıt gelme, düşmanca bir tutum ya da yönergeleri anlamama durumunun dışavurumu değildir. Yaşı büyük gençler ve yetişkinlerde (17 yaş ve üzeri) en az beş belirti bulunmalıdır.

- Çoğu kez ayrıntılara dikkat etmez ya da okul/iş çalışmalarında dikkatsizce hatalar yapar.
- Çoğu kez iş yaparken veya oyun sırasında dikkatini sürdürmekte zorlanır.
- Çoğu kez kendisine doğrudan konuşulurken dinlemiyormuş gibi görünür.
- Çoğu kez verilen yönergeleri izlemez, okul görevlerini ya da günlük sorumlulukları tamamlayamaz.
- Çoğu kez işleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk yaşar.
- Çoğu kez zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır ya da bu tür işlere girmek istemez.
- Çoğu kez gerekli eşyalarını kaybeder (örneğin oyuncaklar, ödevler, anahtarlar).
- Çoğu kez dış uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.
- Çoğu kez günlük etkinliklerde unutkanır.

2) Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik: Gelişim düzeyine göre uygun olmayan, toplumsal ve okul/iş yaşamını doğrudan olumsuz etkileyen altı veya daha fazla belirtinin en az altı aydır sürmesi gerekir.

Not: Bu belirtiler yalnızca karşıt gelme, düşmanca tutum ya da yönergeleri anlamama durumunun dışavurumu değildir. Yaşı büyük gençler ve yetişkinlerde (17 yaş ve üzeri) en az beş belirti bulunmalıdır.

- Çoğu kez elleriyle oynar ya da yerinde duramaz.
- Çoğu kez oturması beklenen durumlarda yerinden kalkar.
- Çoğu kez uygunsuz ortamlarda koşar ya da tırmanır (Yaşı büyük gençlerde huzursuzluk hissi olabilir).
- Çoğu kez sessiz oyunlara katılmakta zorlanır.
- Çoğu kez "motor takılmış gibi" sürekli hareket eder.
- Çoğu kez çok konuşur.
- Çoğu kez sorular tamamlanmadan yanıt verir.
- Çoğu kez sırasını beklemekte zorlanır.
- Çoğu kez başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B. Belirtilerden bazıları 12 yaşından önce başlamış olmalıdır.

C. Belirtiler en az iki ya da daha fazla ortamda (örneğin ev ve okul) görülmelidir.

D. Bu belirtiler toplumsal, okul veya iş yaşamında işlevselliği bozmaktadır.

E. Belirtiler şizofreni ya da başka bir psikozla daha iyi açıklanamaz ve başka ruhsal bozuklukların parçası olmamalıdır.

Tanı Türleri ve Ağırlık Derecesi:

1. Bileşik Görünüm: (314.01 / F90.2) Son altı ay içinde hem dikkatsizlik hem de aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtileri karşılanmıştır.

2. Dikkatsizliğin Baskın Olduğu Görünüm: (314.00 / F90.0) Son altı ay içinde yalnızca dikkatsizlik belirtileri karşılanmış, aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtileri karşılanmamıştır.

3. Aşırı Hareketlilik/Dürtüsellüğün Baskın Olduğu Görünüm: (314.01 / F90.1) Son altı ay içinde yalnızca aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtileri karşılanmış, dikkatsizlik belirtileri karşılanmamıştır.

Varsayılan Görünümler:

- **Tam Olmayan Yatışma Gösteren:** Geçmişte tüm tanı ölçütlerini karşılamış, ancak son altı ayda bazı belirtiler devam ederken tanı ölçütlerinin tamamı karşılanmamaktadır.

Ağırlık Dereceleri:

- **Ağır Olmayan:** Belirtiler, toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği hafif şekilde bozar.
- **Orta Derecede:** Belirtiler ve işlevsellikteki bozulma orta derecededir.
- **Ağır:** Belirtiler ciddi düzeyde işlevsellik kaybına yol açar (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB, çocukluk çağıının en yaygın psikiyatrik bozukluklarından biri olarak kabul edilmektedir (32). Yapılan araştırmalarda DEHB prevalansının %0,2 ila 27 arasında değiştiği gösterilmiştir (33). 2007 yılında yapılan 102 çalışmayı kapsayan meta-analiz çalışmasında dünya genelindeki DEHB prevalansı %5.29 olarak belirlenmişken, 2012'de yapılan 86 çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında bu oran %5.9-7.1 olarak saptanmıştır (34,35). 2015'te ise 175 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde DEHB prevalansının %7.2 olduğu belirtilmiştir (36). Son olarak 2023 yılında yayımlanan ve 114 çalışmayı içeren bir meta-analizde 3-12 yaş aralığındaki çocuklarda DEHB sıklığı %7,6, 12-18 yaş arasındaki ergenlerde ise %5,6 olarak bildirilmiştir (2). Meta-analiz çalışmalarının sonuçlarındaki bu değişkenlik çalışmalarda kullanılan farklı tanı sistemleri, ülkeler arasında değişebilen tanı kriterleri ve DEHB tanısı koymak için işlevsel bozulmanın gerekli olup olmaması gibi

metodolojik farklılıklardaki nedenlere bağlanmaktadır. Örneğin; DSM-IV ve DSM-5 referans alındığında daha yüksek prevalans oranları elde edilirken; DSM-III ve ICD-10 kullanıldığında bu oranlar azalmaktadır. Ek olarak yalnızca ölçeklerle yapılan çalışmalarda oranlar yükselirken klinik değerlendirmelerin de dahil edildiği çalışmalarda oranların düştüğü gözlemlenmektedir (37). Polanczyk ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı meta-analiz çalışmasında, tüm psikiyatrik hastalıkların prevalansı araştırılmış ve DEHB prevalansı %3,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, sistematik literatür taraması, probabilistik örnekleme yöntemleri, DSM ve ICD tanı kriterlerine dayalı standart tanı araçlarının kullanımı, meta-analiz ve meta-regresyon teknikleriyle yaygınlık oranlarındaki heterojenliğin belirlenmesi ve fonksiyonel bozulma kriterlerinin yaygınlık üzerindeki etkilerinin analiz edilmesi gibi sıkı metodolojik yöntemlerin uygulandığı durumlarda DEHB prevalansının daha düşük saptandığını göstermiştir (38).

Ülkemizde DEHB sıklığı konusunda en kapsamlı çalışmalardan biri 2013 yılında Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada DSM-IV tanılama sistemi ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi kullanılmış, öğretmenlerden, ailelerden ve çocuklardan bilgi toplanmış, Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği Puanı (WISC-R) testi ile zekâ değerlendirmesi yapılmış ve bozulma kriteri göz önüne alınarak ilkökul öğrencilerinde DEHB prevalansı dört yıl boyunca değerlendirilmiştir. DEHB prevalansı ilk yıl için %13.38, ikinci yıl için %12.53, üçüncü yıl için %12.22 ve dördüncü yıl için %12.91 olarak tespit edilmiştir. Dört yılın ortalaması alındığında ise oran %12,7 olarak hesaplanmıştır (39). Bu çalışmanın devamında ülkemizde çocukluk çağı psikopatoloji prevalansını inceleyen, 5842 katılımcıyı içeren çok merkezli bir çalışmada en sık rastlanan nörogelişimsel bozukluğun DEHB olduğu bildirilmiş ve işlevsel bozulmanın eşlik etmediği DEHB prevalansının %19,5, işlevsel bozulmanın eşlik ettiği DEHB prevalansının ise %12,4 olduğu rapor edilmiştir (3). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında ülkemizde çocuk ve ergenlerdeki DEHB sıklığının dünya genelinden yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (40).

DEHB, erkeklerde kızlara oranla hem toplum hem de klinik örneklemelerde daha sık görülmektedir. Toplum örnekleminde erkek/kız oranı 3/1 iken; klinik örnekleme bu oran 9/1 olarak bildirilmektedir (35). Bu farklılık kızların genellikle

dikkatsizlik ve içe yönelim belirtileri gösterirken erkeklerin ise daha çok hareketlilik, dürtüsellik ve dışa yönelim gibi belirtileri göstermesi ve bu duruma bağlı olarak erkeklerin kızlara göre tedavi için kliniğe daha çok yönlendirilmesi ile ilişkilendirilmektedir (41).

Toplum tabanlı epidemiyolojik araştırmalarda genellikle DEHB alt tipleri arasında DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla bileşik tip ve hiperaktivite/dürtüsellik baskın tipin izlediği saptanmıştır (42,43). Klinik örnekleme yapılan çalışmalarda ise bileşik tip DEHB'nin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (35). DEHB'nin tüm alt tiplerinin erkeklerde kızlara oranla daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (43). Gelişimsel süreç baz alınarak DEHB tiplerinin görülme sıklığı incelendiğinde okul öncesi dönemde daha yaygın olan hiperaktivite/dürtüsellik baskın tipin zaman içinde sıklığının azaldığı ve okul öncesi dönemden ilkökul dönemine geçişte DEHB bileşik tipin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Dikkat eksikliği baskın tipin ise okul öncesi dönemden ilkökula geçişte arttığı, ortaokul ve lise yıllarında bu artışın devam ettiği, yetişkinlik döneminde ise en sık rastlanan alt tip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca alt tipler arasında birbirine geçiş olabileceği belirtilmiştir (35).

İleriye dönük boylamsal araştırmalar çocukluk döneminde DEHB teşhisi konulan bireylerde yaşla birlikte semptom şiddetinde azalma olduğunu göstermektedir. Ancak yapılan takip çalışmaları bu bireylerin %60-80'inin ergenlik döneminde, %40-60'ının ise erişkinlikte hala tanı almaya devam ettiğini göstermektedir (44). 2020'de Song ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında erişkinlerde DEHB tanısı için prevalansın %2,58 olduğu saptanmıştır. Bu bulgular yetişkinlerde DEHB semptomlarını belirlemek için hem klinik hem de halk sağlığı açısından evrensel bir tanı stratejisinin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Dünya genelinde yetişkinlerde DEHB'nin boyutunu anlamak için kaliteli ve geniş ölçekli epidemiyolojik araştırmaların yapılması gerekmektedir (45).

2.1.3. Etiyoloji

Bugüne kadar DEHB neden olacak etmenler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun önemli nedenleri arasında DEHB etiyojisinin multifaktöriyel olması ve klinikte DEHB'nin dikkat eksikliğinden davranım sorunlarına kadar uzanan heterojen bir görünüme sahip olması yer almaktadır (46). Yapılan araştırmalar genetik, epigenetik, nöroanatomik, nörofizyolojik, nörokimyasal ve çevresel-psikososyal faktörlerin DEHB'nin etiyojisinde etkili olduğunu göstermektedir.

2.1.4.1 Genetik Faktörler

DEHB yüksek kalıtsallık gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. DEHB etiyojisinde genetik faktörlere yönelik çalışmalar iki ana kategoriye ayrılmaktadır: davranışsal genetik ve moleküler genetik. Davranışsal genetik araştırmalar aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinilmiş çocuklar üzerinde yapılan çalışmaları kapsar. Moleküler genetik araştırmalar ise genom çapı çalışmaları öncesindeki aday gen çalışmaları ile genom çapı çalışmalarını içerir.

2.1.4.1.1 Davranışsal genetik araştırmalar

Aile çalışmaları DEHB'li çocukların ebeveynleri ve kardeşlerinde DEHB riskinin kontrol gruplarına kıyasla 2-8 kat arttığını belirtmektedir. (47). Aile soy geçmişinde DEHB bulunmayanlarda DEHB görülme oranı %5-10 iken, birinci derece akrabalarında DEHB tanısı olanlarda bu oranın %15-60'a çıktığı gösterilmiştir (48,49). En az 2 çocuğu DEHB olan aileler üzerinde yapılan bir araştırmada, 256 ebeveyn çeşitli psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirilmiş ve bu ailelerin %55'inde en az bir ebeveynin DEHB tanısı aldığı bulunmuştur (50). DEHB'li 894 birey ve onların 5-17 yaş arası 1135 kardeşi üzerinde yapılan bir çalışmada ise DEHB'li bireylerin kardeşlerinde, sağlıklı bireylerin kardeşlerine göre 9 kat daha fazla DEHB riski olduğu görülmüştür (51).

Aile çalışmalarında belirlenen güçlü genetik etkinin çevresel faktörler tarafından ne ölçüde etkilendiğinin belirlenmesinde ikiz ve evlat edinme çalışmalarının önemi büyüktür. İkiz çalışmaları incelendiğinde DEHB'nin konkordans

oranı (kalıtlılabirliğin ölçümü ve fenotipin genetik faktörlerden etkilenme derecesi) monozigot ikizlerde %59-92, dizigotik ikizlerde ise %29-42 arasında rapor edilmiştir (52). Yirmi ikiz çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde DEHB'nin ortalama kalıtım oranının %76 olduğu bulunmuştur (53). 2018 yılında yapılan otuz yedi ikiz çalışmasını değerlendiren bir derlemede DEHB'nin ortalama kalıtım derecesinin %74 olduğu belirtilmiştir (49). Evlat edinilen çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda da DEHB tanısı almış çocukların biyolojik ebeveynlerinin evlat edinen ailelere göre daha fazla DEHB tanısı aldığı tespit edilmiştir (54).

2.1.4.1.2. Moleküler genetik araştırmalar

Moleküler genetik çalışmalara bakıldığında dopaminerjik sistem genleri en çok araştırılan genler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedenleri arasında tedavide kullanılan stimulan ajanların dopamin taşıyıcı proteinini inhibe ederek etkide bulunması, nörogörüntüleme çalışmalarında dopaminin yoğun bulunduğu alanlarda disfonksiyon tespit edilmesi, nöropsikolojik çalışmalarda dopaminerjik sisteme duyarlı olan yürütücü işlevlerde bozuklukların saptanması ve hayvan deneylerinde bu genlerin zarar görmesi sonrasında DEHB benzeri belirtilerin ortaya çıkması yer almaktadır (47). Literatürde bu alanda en çok araştırılan genler arasında Dopamin D4 reseptör geni (DRD4), Dopamin taşıyıcı gen (DAT1 - SLC6A3), Dopamin D3 reseptör geni (DRD3), Dopamin D5 reseptör geni (DRD5), Dopamin Beta-Hidroksilaz (DBH) ve Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) gibi dopaminerjik sistemle ilişkili genler bulunmaktadır (55).

Dopaminerjik sisteme ek olarak noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve glutaminerjik sistemin ve nöronal plastisite genlerinin DEHB ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (49). Bu genler arasında serotonerjik sistemde 5-Hidroksitriptamin serotonin 1B reseptörü (HTR1B), 5-Hidroksitriptamin serotonin 2A reseptörü (HTR2A), 5-Hidroksitriptamin serotonin 2C reseptörü (HTR2C), Triptofan hidroksilaz 1 (TPH1), Triptofan hidroksilaz 2 (TPH2), Dopa dekarboksilaz (DDC) genleri; noradrenerjik sistemde Norepinefrin taşıyıcısı/Solute Carrier Family 6 Member 2 (NET1/SLC6A2), Alfa-2A adrenerjik reseptör (ADRA2A)); kolinerjik sistem (Nikotinik asetilkolin reseptörü alt birimi alfa-4 (CHRNA4) genleri; glutaminerjik sistemde Glutamat iyonotropik N-metil-D-aspartat reseptörü 2A

(GRIN2A), Metabotropik glutamat reseptörü 7 (GRM7) genleri ve nöronal plastisitede rol oynayan Sinyal sinaptik protein 25 (SNAP-25) ve Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genleri yer almaktadır (49,56).

DEHB'nin genetik etmenlerinin karmaşık olması ve kliniğinin heterojen doğası nedeniyle son dönemdeki araştırmaların aday gen çalışmalarından genom çapında ilişkilendirme ve bağlantı çalışmalarına (GWAS) doğru kaydığı görülmektedir. GWAS genetik varyasyonların alel frekanslarındaki farklılıklarını tespit ederek genotip ve fenotip arasındaki ilişkileri ve etiyolojik etkisi küçük olan ortak DNA varyantlarını belirlemeyi hedefler. Bu çalışmalar genetik olarak benzer ancak fenotipik olarak farklı bireyler arasındaki farklılıkları inceler. GWAS genellikle tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) üzerinde dururken aynı zamanda insan genomundaki kopya sayısı varyantlarını (CNV) veya sekans varyasyonlarını da göz önünde bulundurur (57). GWAS çalışmalarında DEHB ile ilişkilendirilen 6q12, 16p13, 4q13, 17p11, 5p13, 9q33, 4q13, 17p11 gibi pek çok gen bölgesi bildirilmiştir (56). 2019 yılında DEHB araştırmacılarından oluşan bir konsorsiyum DEHB teşhisi konmuş 20,183 birey ve 35,191 kontrol grubundan oluşan 12 çalışmanın GWAS meta-analizini gerçekleştirerek genom çapında önemli olduğu belirlenen 12 lokusu tespit etmiştir. İlgili genler arasında daha önce yetişkin DEHB'siyle ve dil bozukluklarıyla ilişkilendirilen Forkhead Box P2 (FOXP2) geni vurgulanmıştır (47,58).

Özet olarak araştırmalar DEHB'nin etiyolojisinde tek bir genin etkili olamayacağını ancak bir dizi küçük ve önemli genin çevresel faktörlerle birlikte bu bozukluğun oluşumunda kritik bir rol oynadığını belirtmektedir.

2.1.4.2. Epigenetik Faktörler

Epigenetik modifikasyonlar DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu modifiye eden biyokimyasal değişiklikleri ifade eder (59,60). Çevresel faktörlerin genetik materyal üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir rol oynayan bu modifikasyonların DEHB'nin gelişiminde ve ilerleyişinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin prenatal dönemde maruz kalınan stres, beslenme durumu, toksinler ve erken çocukluk dönemindeki çevresel faktörlerin patolojik DNA modifikasyonlarına ve erken fetal beyin gelişiminde sorunlara yol açabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (61).

DEHB’de incelenen temel epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve gen ekspresyonunu düzenleyen non-kodlayıcı RNA’ları içermektedir (62). DNA metilasyonu epigenetik değişikliklerin en çok bilinen ve çalışılan formlarından biridir. Metil gruplarının DNA’daki sitozin bazlarına eklenmesiyle gerçekleşir ve gen ekspresyonunu baskılar. DEHB ile yapılan bazı çalışmalar VIPR2 (Vazoaktif Bağırsak Peptit Reseptörü 2) ve ST3GAL3 (ST3 Beta-Galaktozid Alfa-2,3-Sialiltransferaz 3) genlerinde anormal DNA metilasyon kalıpları tespit etmiştir (63). Histon modifikasyonları (asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve ubiquitinasyon gibi) DNA’nın histon proteinlerine sarılması sırasında gerçekleşir ve kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu etkiler (64). Non-kodlayan RNA’lar (ncRNA’lar) gen ekspresyonunu düzenleyen RNA molekülleridir ve mikroRNA’lar (miRNA’lar) gibi alt grupları içerir. MiRNA’lar mRNA’nın parçalanmasını veya translasyonunun baskılanmasını sağlayarak gen ekspresyonunu düzenler. DEHB ile ilişkili bazı miRNA’lar tespit edilmiştir ve bu miRNA’ların beyin gelişimi ve nörotransmitter sistemi üzerindeki etkileri araştırılmaya devam etmektedir (65).

Epigenome-Wide Association Studies (EWAS) genetik ve çevresel faktörlerin epigenetik değişiklikler üzerindeki etkilerini araştırmak için kullanılan bir yöntemdir. EWAS genomun tamamındaki DNA metilasyon değişikliklerini inceleyerek belirli fenotiplerle (örneğin, hastalıklarla) ilişkili epigenetik işaretleri tanımlamayı amaçlar (66). DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların altında yatan epigenetik mekanizmaları anlamak için de EWAS çalışmaları literatüre katkı sağlamaktadır (67). DNA metilasyonu ile doğumdan okul çağına kadar DEHB semptomları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-EWAS çalışmasında doğumda alınan kord kanındaki belirli CpG bölgelerindeki DNA metilasyonlarının daha sonraki dönemlerde DEHB semptomlarını öngördüğü tespit edilmiştir. Özellikle ERC2 ve CREB5 genlerinde bulunan CpG bölgeleri dikkat çekmiştir. ERC2 geni nörotransmitter salınımını düzenlerken CREB5 geni ise nöron büyümesi ve DEHB tanısı ile ilişkilendirilmiştir (68,69). Ancak okul çağındaki çocuklarda yapılan metilasyon analizleri doğumda tespit edilen belirgin CpG bölgelerinin okul çağı döneminde aynı derecede anlamlı olmadığını göstermiştir. Bu durum, doğumda belirlenen metilasyonun DEHB semptomları üzerindeki etkisinin daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir (69).

2.1.4.3. Nöroanatomik Faktörler

DEHB'nin nöroanatomik etiyopatogenezi aydınlatmaya yönelik beyin görüntüleme çalışmaları teknolojinin ilerlemesiyle birlikte önemli ölçüde artmıştır. Çalışmalar, DEHB belirtilerinin bazı yapısal ve fonksiyonel beyin anormallikleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (70). Nöroanatomik çalışmalarda yapısal farklılıklar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemleriyle araştırılırken fonksiyonel farklılıklar fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi tekniklerle araştırılmaktadır.

DEHB'li olguların toplam beyin hacminin sağlıklı kontrollere göre yaklaşık %3-5 oranında daha düşük olduğu, bu farkın yaşla birlikte devam ettiği ve bu hacimsel azalmanın özellikle ilaç kullanmayan hastaların beyaz cevherinde belirgin olduğu gösterilmiştir (71,72). DEHB'li bireylerde en sık rastlanan yapısal beyin görüntüleme bulguları dorsolateral prefrontal korteks (PFK), kaudat, pallidum, korpus kallosum, amigdala, posterior temporal, inferior parietal, anterior singulat korteks, serebrum ve serebellumda önemli ölçüde hacim azalması olmuştur (73-77). DEHB'li çocuklarda kortikal kalınlaşmanın tipik olarak gelişmekte olan çocuklara kıyasla geciktiği de gösterilmiştir. Shaw ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada DEHB'li çocuklarda zirve kortikal kalınlığa ulaşma yaşı 10,5 olarak belirlenmişken sağlıklı kontroller için bu yaş 7.5 olarak görülmüştür. Gecikmenin özellikle PFK'da en belirgin olduğu vurgulanmıştır (78).

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) suyun beyin dokusunda nasıl yayıldığını takip ederek üç boyutlu bir harita oluşturur böylece beyin yapısındaki aksonal düzenlemeyi anlamamıza yardımcı olur ve beyaz cevher yollarının yapısal bağlantıları hakkında bilgi sağlar (79). Ashtari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, DEHB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında sağ premotor, sağ striatal, sağ serebral pedinkül, sol parieto-okspital, sol serebellum ve sol orta serebellar pedinkül bölgelerinde azalmış FA tespit edilmiştir (80). Silk ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla inferior frontal, inferior parietal, oksipito-parietal ve inferior temporal kortekste artmış FA bulunmuştur (81). Bu sonuçlar DEHB'li çocuklarda fronto-striatal, fronto-parietal ve fronto-serebellar devrelerde beyaz cevher anormallikleri olabileceğini düşündürmektedir (82,83).

SPECT, PET ve fMRI gibi gelişmiş beyin görüntüleme yöntemleri beyin metabolizmasının dinamik ölçümlerini sağlayarak hem dinlenme halinde hem de belirli bilişsel görevler sırasında beyindeki aktiviteyi değerlendirmemizi sağlar. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında DEHB'li çocuklarda frontal, parietal, temporal loblar ve serebellumda atipik aktivasyonlar tespit edilmiştir (84–87). Bir meta-analizde DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre frontal bölgelerde (dorsolateral prefrontal, orbitofrontal korteks ve inferior prefrontal), anterior singulat, kaudat nükleus ve talamusta hipoaktivasyon olduğunu ortaya koymuştur (88). DEHB olgularında dikkat gerektiren görevler sırasında sağ dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), parietal korteks, talamus ve bazal ganglionlarda hipoaktivasyon gözlemlenirken; tepki inhibisyon görevleri sırasında sağ alt frontal korteks, ön singulat korteks, suplementer motor alan, bazal ganglionlar ve talamusta hipoaktivasyon olduğu gözlemlendiği tespit edilmiştir (89). Bununla birlikte, DEHB'li kişilerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla somatomotor ve görsel sistem bölgelerinde hiperaktivasyon gözlemlenmiş ve bu durumun anterior singulat ve PFK'larındaki işlev bozukluklarını kompanse etmeye yönelik bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (89).

DEHB'li bireylerde tedavi sonrasında yapısal ve fonksiyonel beyin anormalliklerinde iyileşmeler olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda stimülan kullanan DEHB'lilerde dorsolateral, orbito-fronto-striatal ve fronto-striatal bölgelerde disfonksiyonel aktivasyon paternlerinde normalleşmelerin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu normalleşmelerin yapısal değişiklikleri de içerdiği (özellikle sağ kaudat bölgede) tespit edilmiştir. Bu bulgular, DEHB'de stimülan ilaç kullanımının sadece semptomları hafifletmekle kalmadığını aynı zamanda tedavi edici bir etkisi olduğunu da göstermektedir (90).

2.1.4.4. Nörofizyolojik Faktörler

DEHB'de beyin dalgası anormalliklerinin %5-7 oranında görülmekte olduğu bildirilmektedir. Değerlendirmede sıklıkla invaziv olmayan elektroensefalografi (EEG) ve olaya ilişkin potansiyeller (ERP'ler) gibi nörofizyolojik yöntemler kullanılmaktadır (91).

EEG beynin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi sunduğu için birçok araştırma DEHB'nin nöral korelasyonlarını EEG sinyalleri ile belirleyerek potansiyel biyobelirteçleri keşfetmeyi amaçlamıştır (92). Araştırmalar DEHB'li olguların kontrollere kıyasla dinlenme sırasında artmış frontosentral teta bandı aktivitesi, artmış yavaş dalga aktivite (delta, teta) seviyeleri, artmış teta-beta güç oranı (TBR) ve azalmış alfa ve beta dalga seviyeleri gibi belirli EEG özellikleri sergilediğini göstermiştir (93–95). Wang ve arkadaşlarının çalışması TBR oranındaki değişikliklerin DEHB'li çocuklarda dikkat kapasitesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (96). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) theta/beta oranını ve klinik değerlendirmeyi kullanarak DEHB tanısını destekleyen Neuropsychiatric EEG-Based ADHD Assessment Aid (NEBA®) adlı cihazı onaylamıştır. (97–100)

ERP'ler beynin belirli bir uyarana verdiği tepkileri ölçen elektroensefalografi (EEG) verilerinden türetilmiş zaman kilitli elektriksel aktivite dalgalarıdır. ERP bileşenlerinden P3 bileşeni genellikle dikkat ve uyarılma süreçleriyle ilişkilendirilmektedir. DEHB'li bireylerde P3 amplitüdünde azalma ve tepki süresinde artış gözlemlenmiştir (101). Bu durum dikkat süreçlerinde bir bozulma olduğunu göstermektedir (102). Dolu ve arkadaşlarının çalışmasında DEHB tanılı çocuklarda metilfenidat tedavisinin etkileri EEG ve fNIRS kullanılarak sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. DEHB tanılı çocuklar metilfenidat tedavisi öncesinde ve sonrasında olmak üzere iki ayrı değerlendirmeye tabi tutulmuş; bu değerlendirmelerde EEG kullanılarak P3 bileşeninin genlikleri ölçülmüş ve fNIRS ile frontal korteks oksijenlenme düzeyleri kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrol grubundaki çocukların DEHB tanılı çocuklara göre daha yüksek sağ prefrontal aktivasyon gösterdiği ve DEHB tanılı çocuklarda P3 genlik değerlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Metilfenidat tedavisinden sonra DEHB tanılı çocuklarda sağ prefrontal aktivasyon ve P3 genlik değerlerinin normale döndüğü tespit edilmiştir (103). DEHB alt tiplerinin belirlenmesinde nicel EEG (QEEG) kullanımının bu bozukluğun özgün nörofizyolojik profillerinin tanımlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. QEEG yöntemi çocukların beyin dalgalarının çeşitli frekanslardaki (delta, teta, alfa, beta gibi) güçlerini ölçerek beyin aktivitesindeki farklılıkları ortaya koymada etkili bir araç olarak kullanılmaktadır. Ji

ve arkadaşlarının çalışmasında DEHB'li çocukların beyin aktiviteleri QEEG yöntemiyle analiz edilmiş ve bu analizler sonucunda üç alt tip belirlenmiştir: Tip A alfa ve beta dalgalarının yüksek olduğu grup; Tip B yavaş dalgalar olarak bilinen delta ve teta dalgalarının yüksek olduğu grup; Tip C ise beta dalgalarının yüksek olduğu gruptur. Bu bulgular DEHB'nin nörolojik olarak homojen bir durum olmadığını, aksine farklı beyin aktivitesi paternleri gösteren alt tiplere sahip olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla DEHB tanısında nörofizyolojik ölçütlerin kullanımının artırılması tanı sürecine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (92).

Sonuç olarak EEG ve ERP çalışmaları DEHB'nin nörofizyolojisini anlamamıza katkı sağlayarak DEHB semptomları, bilişsel bozukluklar ve tedavi etkileriyle ilişkili nöral mekanizmalar hakkında bilgi sunmaktadır. Ancak güncel kılavuzlar doğrultusunda, ne θ/β oranı ne de diğer EEG veya ERP biyobelirteçleri DEHB tanısı koymak için yeterli görülmemekte ve rutin klinik kullanım için önerilmemektedir (105).

2.1.4.5. Nörokimyasal Faktörler

DEHB'nin nörobiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da genetik, farmakolojik araştırmalar ve görüntüleme çalışmaları, başta dopaminerjik ve noradrenerjik olmak üzere monoaminerjik nörotransmisyon mekanizmalarının DEHB'nin etiyolojisinde rol oynadığını göstermiştir (106). DEHB'de sıklıkla bozuk olan bilişsel ve yürütücü süreçlerin modülasyonu, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler üzerinden sağlanmaktadır (107). DEHB beyinde özellikle mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollardaki dopamin işlevlerindeki bozulmalarla ilişkilendirilmiştir (106,107). Mezokortikal dopamin yolundaki işlevsel bozukluğun bilişsel problemlerle, mezolimbik dopamin yolunun düşük aktivitesinin ise DEHB hastalarında görülen motivasyon eksiklikleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Mezolimbik dopamin yolunun DEHB'de bozulan ödül devresinin önemli bir bileşenidir (108). Ayrıca DEHB'li bireylerde dopaminin presinaptik nöronlara geri alımından sorumlu olan dopamin taşıyıcı (DAT) yoğunluğunda artış gözlenebileceği ve bunun sinaptik yarıktaki dopamin seviyelerinde değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir. Noradrenalin (NE) projeksiyonları locus coeruleus'taki nöronlardan başlar ve PFK gibi DEHB'de sıklıkla bozulan üst düzey bilişsel işlevlerde önemli rol

oynayan birçok bölgeye ulaşır (106). DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylı ve kullanılan stimülan ilaçların katekolaminlerin geri alımını engellemesi veya salınımını artırması, nonstimülanların ise katekolaminlerin etkisini arttırması veya taklit etmesi DEHB'nin etiolojisinde DA ve NE gibi sistemlerinin rolünü göstermektedir (109).

DEHB etiolojisinde katekolaminerjik nörotransmitterler önemli rol oynasa da stimülanlara yanıt vermeyen olgular serotonin, glutamat, GABA gibi diğer nörotransmitterlerin de etiolojide etkili olabileceğini düşündürmüştür (66). DEHB ile ilişkili çeşitli nörotransmitterler Tablo 1’de özetlenmiştir (66,110).

Tablo 1. DEHB ile ilişkili nörotransmitterler

Nörotransmisyon mekanizması	İlgili reseptörler	DEHB ile ilgili işlevler	Nörotransmitter ile DEHB arasında bağlantı kuran kanıtlar
Dopaminerjik	D1, D2, D3, D4 ve D5 dopaminerjik reseptörler	Bilişsel, motor, dikkat, duygusal ve ödül süreçlerine aracılık etmesi (111)	DEHB hastalarında dopamin taşıyıcısının (DAT) daha yüksek yoğunlukta olduğu ve metilfenidat tedavisine yanıt veren D2/D3 reseptörlerinde değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (112,113). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde kullanılan ilaçlar (örneğin, metilfenidat, amfetaminler ve bupropion) dopaminin geri alımını inhibe eder(114–116)
Noradrenerjik	Alfa (α) ve beta (β) adrenerjik reseptörler	Bilişsel işlevlerin (örneğin çalışma belleği), uyarılmanın ve uyanıklığın düzenlenmesi (106)	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), fronto-parietal-talamik-serebellar bölgelerde azalmış noradrenalin taşıyıcısının (NET) varlığı ile ilişkilidir (117). DEHB hastalarında sürekli dikkat gerektiren görevlerdeki zayıf performans, noradrenalin metabolitlerinin idrarla daha

			düşük seviyelerde atılmasıyla bağlantılıdır (118). Metilfenidat, amfetaminler ve atomoksetin NET'i inhibe ederken, α -reseptörler guanfasin ve klonidin tarafından hedef alınır (115,119,120)
Serotonerjik	5HT reseptörleri	Uyku, iştah, ruh hali ve duygusal düzenlemeye katılım (121)	Açlık venöz kanında bulunan düşük serotonin seviyeleri DEHB ile ilişkilendirilmiştir (122). Beyin omurilik sıvısındaki serotonin düzeyleri, hiperaktivite semptomları ile pozitif bir ilişki göstermiştir (123). Serotonin sistemi üzerinde etkili bazı antidepresanlar, DEHB tedavisinde ikinci basamak alternatif olarak kullanılabilmektedir (124)
Glutamaterjik	İyonotropik (NMDA, AMPA ve kâinat) ve metabotropik (mGluR1-mGluR8) glutamat reseptörleri	Öğrenme ve hafıza işlevlerin düzenlenmesi (125)	Frontal, anterior singulat korteks ve striatal bölgelerde artmış glutamat düzeyleri DEHB ile ilişkili olduğu bulunmuştur (125,126)
GABAerjik	GABAA ve GABAB	Motor kontrolüne ve davranışsal inhibisyona katılım(127)	DEHB, anterior singulat, somatosensoriyel ve motor kortekslerdeki düşük GABA seviyeleriyle bağlantılı bulunmuştur (128,129)

2.1.4.6. Çevresel ve Psikososyal Faktörler

DEHB etiyolojisinde kalıtsal faktörlerin çok önemli bir rol oynadığı bilinmekle birlikte çevresel faktörlerin de %10 ila %40 oranında etkili olduğu belirtilmektedir (130). Birçok çalışmada çeşitli prenatal ve perinatal risk etkenleri, çevresel toksinler, diyet ve psikososyal faktörler DEHB ile ilişkili bulunmuştur. Ancak

bu risk faktörleri ile DEHB arasındaki ilişkinin doğrudan nedensellik anlamına gelmediği vurgulanmaktadır (131,132).

Prenatal ve postnatal etkenler arasında çocuğun gebelik yaşına göre küçük olması (SGA), prematürite, düşük Apgar skoru, düşük doğum ağırlığı, gebelik sırasında annenin stres düzeyi, yetersiz beslenmesi (uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ve çinko, demir, magnezyum ve iyot gibi minerallerden yoksun diyet), sigara içmesi, alkol tüketmesi ve madde kullanması yer almaktadır (132–141). Yine prenatal dönemde bazı ilaçların kullanımı (örneğin parasetamol, bazı antidepresanlar ve antiepileptikler), doğum sırasında ileri anne yaşı ve ilk çocuk olmak çevresel risk faktörlerindendir (141–143). Gebelik sırasında veya erken çocukluk döneminde nikotin, bisfenol A, organofosfat pestisitler, poliklorlu bifeniller, manganez, arsenik, cıva ve kurşun maruziyeti gibi çevresel toksinlere maruz kalma diğer risk etkenleridir (144) .

Diyet ile DEHB belirtileri arasındaki ilişkiye dair kanıtlar sınırlıdır ve çoğunlukla ebeveynlerin raporlarına dayanan gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir (145). Yakın zamanda yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analiz çalışması çocuk ve ergenlerde DEHB ile abur cubur tüketimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmanın sonucunda abur cubur tüketiminin DEHB belirtilerini yaklaşık %24 oranında arttırdığı saptanmıştır. Özellikle şekerli içecekler, tatlandırıcılar ve şekerlemeler gibi abur cubur türlerinin tüketiminin DEHB riskini önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir (146). Farklı bir çalışmada gıda katkı maddeleri, yapay tatlandırıcılar, aşırı şeker içeren besinler ve temel yağ asitleri ve minerallerin yetersiz alımını içeren diyetlerin bazı çocuklarda hafif olumsuz davranışlar ya da dikkatsizlik belirtilerine neden olabildiği ancak bu durumun nadiren klinik DEHB tanısıyla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (145,147).

Psikososyal etkenlerden ebeveynlerin sosyokültürel ve sosyoekonomik durumunun düşük olması, olumsuz ebeveynlik tutumları, kötü muamele (ihmal-istismar), aile içi anlaşmazlıklar ve ebeveynlerin psikiyatrik bozuklukları DEHB ile ilişkilendirilmiştir (134,148–152). Freitag ve arkadaşları DEHB'nin dikkatsizlik belirtilerinin psikososyal risk faktörlerinden güçlü bir şekilde etkilendiğini; buna karşın hiperaktif ve dürtüsel belirtilerin ise ağırlıklı olarak biyolojik risk faktörleriyle

ilişkili olduğunu belirtmiştir. (153). Bu bağlamda yapılan diğer çalışmalar da DEHB etiyolojisinde en doğru yaklaşımın gen-çevre etkileşimi olduğunu öne sürmektedir (154). Bu yaklaşım bazı çocukların çevresel risk faktörlerine daha duyarlı olurken diğerlerinin bu faktörlere karşı daha dirençli olmasını açıklayabilir ve DEHB risk faktörleriyle ilgili karmaşık sonuçların nedenlerini anlamamıza katkı sağlayabilir (140,153).

2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme

DEHB belirtileri yaş ve gelişim dönemlerine göre farklılık gösterebilmektedir. DEHB'li bireylerde bebeklik ve erken çocukluk döneminde huzursuzluk, sık ağlama, zor sakinleşme, disregülasyon, kolik, uyku ve beslenme sorunları yaygın olarak gözlenebilmektedir. Bu dönemdeki artmış motor aktivitenin her zaman ileri yaşlar için DEHB göstergesi olmadığı belirtilmiş ancak bir yaşından önce yürüyen bebeklerde dil ve sosyal alanlarda da benzer erken gelişme öyküsü eşlik etmediğinde erken yürümenin DEHB'nin öncü bir belirtisi olabileceği ifade edilmiştir (155). Okul öncesi dönemde hiperaktivite baskın alt tipin daha sık tanı aldığı görülmektedir (156). Bu yaş grubundaki DEHB'li çocuklar yaşıtlarına göre daha hareketli olabilir, kazalara daha fazla maruz kalabilir, engellenmeye karşı tahammülsüzlük gösterebilir ve istediklerini elde etme konusunda ısrarcı olabilirler. Ayrıca öfke patlamaları yaşayabilir ve oyun ve etkinlikler sırasında dikkatlerini sürdürmekte ve görevleri tamamlamakta zorluk çekebilirler. Sosyal açıdan arkadaş ilişkilerinde problemler yaşayabilirler (157).

DEHB, sosyal uyum ve akademik başarı için gerekli becerileri önemli ölçüde etkilemesi sebebiyle çocuklarda en sık okul döneminde fark edilmektedir (158). DEHB'li çocuklarda ders esnasında yerinde duramama veya oturduğu yerde kıpırdanma, çabuk sıkılma, izin almadan konuşma, sırasını bekleyememe, ders esnasında farklı sesler veya hareketler nedeniyle odaklanmakta zorlanma, ödevlerini unutma, kalem, kitap veya diğer okul malzemeleri gibi eşyalarını sık sık kaybetme, sınavlarda dikkatsizlikten kaynaklanan basit hatalar yapma gibi belirtiler görülebilir (159). DEHB'li çocuklarda empati eksikliği, iletişim sorunları, iş birliği yapma güçlüğü, öfke yönetimi sorunları ve sosyal ipuçlarını anlama güçlüğü gibi sorunlar görülebilir ve bu sorunlar gerek aile içinde gerekse okulda öğretmen ve akran ilişkilerinde uyumlarını olumsuz etkileyebilir (160). Toplumsal ilişkilerin ve akademik

başarının olumsuz etkilenmesi okul çağı yaş grubunda düşük özsaygıya eşlik eden başka psikiyatrik belirtilerin de ortaya çıkmasına neden olabilir (161)

Ergenlik döneminde DEHB'nin dikkat eksikliği alt tipinin daha sık görülmesi sebebiyle derslere odaklanma zorluğu yaşayan ergenler akademik alanda sorun yaşayabilirler. Bu durum özgüven eksikliği ve motivasyon kaybına sebep olabilir (162). Ayrıca dürtüsel davranışlarda artış olması okul devamsızlığı, disiplin problemleri, riskli davranışlara eğilim ve kötü alışkanlıklar edinme gibi tehlikeli durumlara yol açabilir (163). Ergenler, arkadaşları ve aile üyeleriyle ilişkilerinde zorluk yaşayabilirler; bu da akran reddine, sosyal izolasyona ve yalnızlık hissine neden olabilir (164). Bu dönemde komorbidite oranının önceki dönemlere göre arttığı bildirilmektedir (165).

DEHB'li bireylerde erişkin döneme doğru motor hiperaktivite yerini öznel bir huzursuzluk hissi, rahatlama ve sakinleşme zorluğu, hareketsizken disfori gibi belirtilere bırakabilir. Dikkat eksiklikleri genellikle yaşam boyu devam eder; ayrıntılara konsantre olamama, materyalleri birkaç kez yeniden okuma ihtiyacı, aktiviteleri ve randevuları unutma, eşyaları kaybetme ve konuşmaların akışını kaçırma şeklinde görülür. Düşünceler odaklanmamış ve sürekli hareket halindeymiş gibi hissedilebilir. Hızlı ruh hali değişimleri görülebilir; depresyondan heyecana, sinirlilikten kişisel ilişkilere zarar veren öfke patlamalarına hızla geçişler yaşanabilir. Dağınıklık, görevleri tamamlamada güçlük, problem çözme becerilerinde zorluklar ve zaman yönetiminde sorunlar görülebilir. Dürtüselliğin devam etmesi ekip çalışmasında sorunlara, ilişkilerin aniden başlatılmasına ve sonlandırılmasına ve durumun tam analizi yapılmadan hızlı ve kolay kararlar alma eğilimine yol açabilir. (166).

DEHB tanılama süreci, ayrıntılı bir psikiyatrik öykü almanın yanı sıra, gelişimsel ve tıbbi geçmişin, aile ilişkilerinin ve bireysel özelliklerin kapsamlı değerlendirilmesini gerektirir. Tanı sürecinde çocuk veya genç, aile, okul ve sosyal çevre gibi çeşitli kaynaklardan bilgi almak önemlidir. Bireyin yaşına göre dikkat, hareketlilik, davranış ve dürtü kontrolü ile ilgili özellikler detaylandırılmalıdır. DEHB, çeşitli işlevsellik alanlarında bozulmalara yol açabileceği için akademik başarı düzeyi, arkadaşlık ilişkileri ve sosyal ilişkiler ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

DEHB’de kesin tanı koymayı sağlayan rutin laboratuvar veya görüntüleme teknikleri bulunmamaktadır. Bununla birlikte semptomların şiddetini ölçmek ve tanıyı kolaylaştırmak amacıyla bazı testler ve ölçekler kullanılabilir. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan değerlendirme araçları arasında “Ercan Okul Öncesi Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği”, “Turgay Yıkıcı Davranım Bozukluğu için DSM-IV’e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği”, “Vanderbilt Değerlendirme Ölçeği”, “Conners Anne Baba ve Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri” ve “SNAP-IV” gibi ölçekler bulunmaktadır (167). Ayrıca gerektiğinde çocuğun zekâ seviyesini veya yürütücü işlevlerini değerlendirmek için nöropsikolojik testler de kullanılabilir (168).

2.1.6. Eşlik Eden Tanılar ve Ayrıcı Tanılar

DEHB sıklıkla çeşitli psikiyatrik komorbiditelerin eşlik ettiği bir nörogelişimsel bozukluktur (169). Kliniğe başvuran çocuklarda DEHB’de komorbid bozuklukların görülme sıklığı oranı yaklaşık %65 ile %85 arasındayken popülasyon bazlı örneklemelerde ise bu oran %40-80 arasında görülmektedir (170,171). 2019 yılında Gnanavel ve arkadaşlarının DEHB ve komorbidite üzerine yaptığı çalışmada, otizm spektrum bozukluğunun (OSB) DEHB ile birlikte görülme oranı %59, özgül öğrenme bozukluğunun (ÖÖB) görülme oranı %10 ile %92 arasında değişmekte ve bazı çalışmalarda %70 olarak rapor edilmiştir. Tik bozukluğunun DEHB ile birlikte görülme oranı %55, majör depresif bozuklukların (MDB) %12 ile %50, bipolar bozukluğun %5 ile %47, anksiyete bozukluklarının %15 ile %35, davranım bozukluğunun (DB) %3.5 ile %10 ve karşıt olma karşı gelme bozukluğunun (KOKGB) görülme oranı %30 ile %50 arasında değişmektedir (172). DEHB’li çocukların yaklaşık %35’inde obsesif kompulsif bozukluğun ve %17’sinde enürezisin görüldüğü saptanmıştır (170,173). Ayrıca DEHB’nin ergenlik döneminde madde kullanım bozuklukları (MKB) riskini 1,5 kat, sigara kullanımı riskini 2,4 kat ve problemlili internet kullanımı riskini 9,3 kat artırdığı çalışmalarda bildirilmektedir (174,175).

Literatür verileri DEHB’li çocukların yaklaşık %70’inin hafif veya şiddetli uyku bozuklukları yaşadığını belirtmektedir (176). Bildirilen yaygınlık oranları DEHB’nin alt tipine göre farklılık göstermekte olup kombine alt tipte ve uyku

bozukluklarının ortaya çıkma riskini artıran psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda daha yüksek oranlarda görülmektedir (177).

DEHB'ye eşlik eden bozukluklar, gelişimsel döneme göre farklılık gösterir (178). Erken çocukluk döneminde en sık görülen komorbid bozukluklar arasında KOKGB, dil bozuklukları ve anksiyete bozuklukları yer alırken ortaokul çağında anksiyete ve tik bozukluklarının belirtileri daha yaygın hale gelir (179–182). Erken ergenlik döneminde duygudurum bozuklukları ve MKB çocukluk dönemine kıyasla daha sık gözlenir (183,184). Yetişkinlikte ise anksiyete bozuklukları, majör duygudurum bozuklukları (depresyon veya bipolar bozukluk) ve MKB ile DEHB'nin birlikte görülme sıklığı artar (185).

Çocukluk döneminde DEHB'ye eşlik eden tanılar DEHB'nin erişkinlikteki seyrini de etkileyebilmektedir. Bir meta-analiz çalışması komorbid davranım bozukluğu, duygudurum bozukluğu ve DEHB şiddetinin, DEHB'nin çocukluktan yetişkinliğe devam etmesinde önemli faktörler olduğunu tespit etmiştir (186,187). Arnold ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma anksiyete ve depresyon gibi içe yönelim bozukluklarının eşlik ettiği DEHB'li çocukların ve KOKGB veya DB gibi dışa yönelim bozukluklarının eşlik ettiği DEHB'li çocukların sadece DEHB olan veya ciddi çocukluk dönemi DEHB'si olan çocuklara kıyasla DEHB'nin yetişkinliğe kadar devam etme olasılığının daha fazla olduğunu bildirmiştir (188,189).

Psikiyatrik komorbiditelerinin yanında DEHB'ye çeşitli fiziksel sağlık sorunlarının da eşlik edebileceği bildirilmektedir (190). DEHB'li çocukların provoke edilmemiş nöbet geçirme riskinin 2,5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (191). Çocukluk çağı nöbetlerinin nöbet geçirmeyenlere kıyasla DEHB riskini 5 kata kadar arttırdığı bildirilmiştir (192). Ek olarak DEHB ile migren arasındaki ilişki yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasıyla desteklenmiştir (193). DEHB popülasyonunda yaygın görülen diğer fiziksel komorbiditeler arasında astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi immünolojik hastalıklar, obezite, aşırı kilo ve değişmiş bağırsak mikrobiyom fonksiyonları da yer almaktadır (194–197)

DEHB tanılmasında çeşitli psikiyatrik durumlarla ortak belirtilerin yer alması sebebiyle benzer semptomlarla seyreden diğer bozukluklardan ayırt edilmesi büyük

önem taşır. ÖÖB’de genellikle belirli akademik alanlarda odaklanma güçlüğü olurken DEHB’de dikkat dağınıklığı ve organizasyon sorunları hayatın her alanında kendini gösterir (198). DB ve KOKGB gibi durumlarda sosyal kurallara uymama ve sürekli karşı çıkma hali görülürken DEHB’deki davranış sorunları genellikle dürtüsellik ve dikkat eksikliğinden kaynaklanır (199). Anksiyete bozukluklarında da dikkat dağınıklığı yaygın olarak görülebilir ancak bu genellikle belirli stresli durumlar karşısında gelişir. Oysa DEHB’de dikkat eksikliği daha yaygındır ve belirli bir stres kaynağına bağlı olmaktan ziyade herhangi bir durumda görülebilir (200). MDB’de de DEHB’ye benzer şekilde dikkat sorunları, irritabilite, psikomotor ajitasyon ve motivasyon kaybı gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Ancak DEHB ile ayırımında bu belirtilere MDB’de genellikle mutsuzluk, isteksizlik ve nörovejetatif (uyku, iştah değişiklikleri gibi) belirtilerin de eşlik etmesi önemlidir (201). Bipolar bozukluğun manik döneminde konuşma miktarındaki artış, psikomotor ajitasyon, öfke patlamaları, hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat dağınıklığı DEHB ile benzerlik gösterebilir. Ancak, bipolar bozuklukta bu semptomların epizodik olarak ortaya çıkması, grandiyözite, uyku ihtiyacında belirgin bir azalma ve cinsel istekte artış gibi belirtiler bipolar bozukluğun manik dönemini DEHB’den ayıran önemli farklılıklardır (202). DEHB belirtileri ile örtüşebilen psikiyatrik bozukluklar arasında OSB, OKB, travma sonrası stres bozukluğu, tik bozuklukları, MKB ve uyku bozuklukları gibi tanılar da yer almaktadır (203). Ayrıca epilepsi (özellikle absans nöbetleri), işitme ve görme problemleri ile tiroid hastalıkları gibi fiziksel rahatsızlıklar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (204). Bu nedenle DEHB’nin ayırıcı tanısı, dikkatli bir klinik değerlendirme, aile ve öğretmenlerin geri bildirimleri ve gerektiğinde psikometrik ve laboratuvar testler gibi çok yönlü incelemeler ile desteklenmeli doğru tanı ve tedavi planının oluşturulması için kapsamlı bir yaklaşım benimsenmelidir (205).

2.2. DEHB ve İnflamasyon

2.2.1. İnflamasyon

İnflamasyon mikroorganizmalar veya toksinler (örneğin nekrotik hücreler, kimyasal ve mekanik ajanlar, hipoksik koşullar vb.) tarafından hücrelere verilen hasarı önlemek ya da bu hasar sonucu oluşan nekrotik ve ölü dokuları ortadan kaldırmak

amacıyla homeostazisi sağlamak için geliştirilmiş koruyucu bir yanıt mekanizmasıdır (206). Bu biyolojik mekanizma hasar tetikleyicilerinin ortamda bulunmasıyla çeşitli hücreler ve bu hücreler tarafından sentezlenen veya bazı plazma proteinlerinden köken alan sinyal molekülleri tarafından lokal veya sistemik olarak başlatılır (207).

Uyaranın çeşidine, uyaranı elimine etmek için verilen yanıtın niteliğine ve oluşan doku hasarının büyüklüğüne göre inflamasyon akut veya kronik olabilmektedir. Akut inflamasyon dakikalar veya saatler içinde hızlı bir şekilde başlayan ve genellikle birkaç gün içinde düzelen belirtilerle karakterizedir. Bu süreçte vazodilatasyon, inflamasyon alanında damar geçirgenliğinde artış ve bunun sonucunda eksudasyon ile polimorfonükleer nötrofillerin (PMN'ler) ve hızla doku makrofajlarına dönüşen monositlerin migrasyonu görülür. Akut inflamasyona neden olan etken ortadan kalktığında hadise sona erer ancak yanıtın yetersiz kaldığı durumlarda inflamasyon kronik sürece ilerleyebilir. Kronik inflamasyon ise haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca devam edebilen uzun süreli, daha yavaş başlayan, daha düşük şiddetli belirtilerin olduğu, esas olarak olay yerinde makrofaj ve lenfositlerin hücresel infiltrasyonu olup anjiogenez, fibrozis ve doku harabiyeti ile sonuçlanabilen bir süreçtir (207).

İmmün sistem doğuştan gelen (doğal/innate) ve sonradan kazanılan (edinilmiş/adaptif) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Doğal bağışıklık doğumdan itibaren var olan ve vücudu patojenlere karşı hızlı bir şekilde koruyan spesifik olmayan ilk savunma hattıdır. Bu bağışıklık türü deri, mukozal membranlar ve salgılar gibi fiziksel bariyerler ile tükürük enzimleri, mide asidi ve antimikrobiyal proteinler gibi kimyasal bariyerleri içerir. Ayrıca nötrofiller, makrofajlar ve doğal katil hücrelerin istilacıları fagosite etmesi ile antikorların ve fagositik hücrelerin patojenleri yok etme yeteneğini artıran kompleman sistemi doğal bağışıklığın bileşenleridir. Edinilmiş bağışıklık ise zamanla gelişen ve uzun süreli koruma sağlayan bir sistemdir. Bu bağışıklık türü belirli patojenleri tanıma ve hatırlama yeteneğiyle öne çıkar ve tekrar maruz kalma durumlarında daha hızlı ve güçlü yanıt verir. Temel bileşenleri arasında patojenleri spesifik olarak hedef alan ve patojenlerle önceki karşılaşmaları hatırlama kapasitesine sahip olan B hücreleri ve T hücreleri bulunur. B hücreleri patojenleri nötralize eden antikorlar üretirken sitotoksik T hücreleri istilacı hücreleri doğrudan yok eder ve yardımcı T hücreleri bağışıklık yanıtını koordine eder (207,208). Hem

doğal bağışıklık hem de edinilmiş bağışıklık akut ve kronik inflamasyon süreçlerinde önemli rol oynayarak vücudun patojenlere ve doku hasarına karşı savunmasında kritik bir işlev üstlenir.

2.2.2. Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon, Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde çeşitli bağışıklık hücreleri (mikroglia, astrositler, periferik kaynaklı bağışıklık hücreleri ve kan beyin bariyerine katılan endotel hücreleri gibi) tarafından inflamatuvar mediatörlerin (sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri gibi) salınması yoluyla çeşitli saldırılara (enfeksiyon, patojenler, hücre kalıntıları, yanlış katlanmış proteinler, iskemi, stres ve travma gibi) karşı başlatılan doğuştan gelen doğal ve adaptif bağışıklık tepkisidir (209). Bu tepki sinaptik homeostaziyi sürdürmeyi ve MSS dokusunu onarmayı amaçlar (210).

MSS'de bulunan ve nöroinflamasyona yanıt olarak aktifleşen esas hücreler öncelikle mikroglialar ve astrositlerdir (211). Mikroglial hücreler diğer beyin hücrelerinin aksine periferik makrofajlarla ortak bir kökene ve güçlü rejenerasyon kapasitesine sahiptir (212). Mikroglial aktivitenin yaşam boyunca MSS'nin gelişimi, olgunlaşması ve yaşlanması ile uyumlu olduğu ve gelişimsel sinaptik budama, nöronal apoptoz, sinaptik plastisitenin sürdürülmesi ve immünolojik hadiselerin takip edilmesi gibi önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir (213). Sağlıklı koşullarda mikroglia hücreleri down regülasyona uğramış veya istirahat halinde bulunurken inflamasyon koşullarında çeşitli fenotiplere dönüşerek aktive olurlar (214). Bu fenotipler temel olarak M1 ve M2 olarak adlandırılır (215). M1 mikroglia pro-inflamatuvar bir fenotip olup inflamasyonu teşvik eden özellikler gösterir. M1 patojenle ilişkili (PAMP) veya hasarla ilişkili (DAMP) moleküler paternleri patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla tanıdığı anda inflamasyon aktivasyonuna yol açan sinyal yollarını başlatır (216). Bu süreç M1'in transkripsiyonel profilini ve morfolojik yapısını hızla değiştirir, hareketliliğini ve fagositik aktivitesini artırır. Patojenlerle mücadele etmek ve onarımını başlatmak amacıyla TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12 gibi pro-inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) üretir (217,218). Ayrıca hücre migrasyonu, hücre adezyonu, farklılaşma, replikasyon ve apoptozis gibi çeşitli hücresel süreçleri tetikler (219,220). Ancak bu süreçlerin belirli bir süre sonra durdurulması gerekir çünkü bu fenotipin uzun süreli veya kontrolsüz aktivasyonu

kronik inflamasyona ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açabilir (221). M2 mikrogliya adı verilen fenotip ise M1 kaynaklı hasarı ve nörotoksisiteyi önler (222). M2 fenotipi apoptotik hücreler ve anti-inflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10 ve TGF- β) ile indüklenir (223). M2 hücrelerin anti-inflamatuar etkisi doku onarımını ve hücre dışı yeniden yapılanmayı ve nöroenezisi destekler (224).

Nöroinflamasyonda yer alan diğer önmeli hücre grubu olan astrositler MSS'de en çok bulunan glial hücre tipidir ve beyin homeostazı için hayati öneme sahiptir (225). Nöronlara enerji metabolitleri ve büyüme faktörleri sağlar, sinaps oluşumunu ve plastisiteyi destekler, ölü hücreleri uzaklaştırır ve iyonların, sıvıların ve nörotransmitterlerin hücre dışı dengesini düzenler (226). MSS'de yerleşik hücrelerle (nöronlar, mikrogliya, oligodendrositler ve diğer astrositler) ve kan damarları ile yakın temas halinde olmaları sayesinde kan-beyin bariyerinin (KBB) korunması ve geçirgenliğinde temel rol oynar (225,226). Ayrıca inflammatuar hücrelerin taşınmasını ve aktivasyonunu kontrol etmede de önemli bir görev üstlenirler (227).

MSS'de herhangi bir hasar olduğunda astrositler tehlike sinyallerini tespit eder, yanıt olarak reaktif hale gelir ve morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler geçirir. Bu süreç reaktif astrositoz veya astrogliosis olarak bilinir. Reaktif astrositler çoğalabilir ve sağlıklı dokuyu korumayı amaçlayan fiziksel ve biyokimyasal bir bariyer olan glial bir skar oluşturabilir. Hasar bölgesinde inflammatuar ve nörotoksik mediatörler üretilir ancak bu mediatörler glial skar sayesinde o bölgede sınırlı kalır (228). Ayrıca periferik inflammatuar hücrelerin KBB'den içeri alınmasında görev alır (229). Ancak bu durum kronik olduğunda aksonal rejenerasyon ve onarımı engelleyebilir (230).

Astrositler birden fazla eşzamanlı reaktif profile sahip olabilir (231). Mikroglialar gibi pro-inflamatuar ve nöroprotektif alt gruplara sahiptir. Pro-inflamatuar reaktif astrositler (A1 astrositler), bazı genlerin (örneğin, kompleman kaskad genleri) up regüle olmasını sağlayarak pro-inflamatuar faktörleri (örneğin, IL-1 β , TNF- α ve NO) indükler (231,232). Ayrıca pro-inflamatuar mikroglialar tarafından salgılanan inflammatuar mediatörler (örneğin IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve C1q) pro-inflamatuar astrositleri aktive edebilir ve ikincil bir inflammatuar yanıtı tetikleyebilir. Nöroprotektif reaktif astrositler (A2 astrositler) ise nöronal sağ kalımı ve doku onarımını destekleyen işleve sahip olup birçok nörotrofik faktörü ve trombospondinleri

up regüle eder (231,233). Anti-inflamatuar sitokinler (örneğin, IL-4, IL-13 ve IL-10), A2 astrositlerin nöroprotektif aktivasyonunu indükleyebilir böylece aktive olan astrositler IL-4, IL-10 ve TGF- β üretebilir (234).

Nöroinflamasyonda hücrelerin yanı sıra KBB de önemli rol oynamaktadır. KBB kan dolaşımını MSS'den ayıran beyin homeostazının sürdürülmesinde ve beyin zararlı maddelerden korunmasında hayati bir rol oynayan fiziksel ve enzimatik bir bariyerdir. Bu bariyer özelleşmiş sıkı bağlantılarla bir araya gelen nörovasküler endotel hücreleri, perisitler, perivasküler astroglial hücreler ve perivasküler makrofajlardan oluşur. Kan ve beyin arasında moleküllerin, iyonların ve hücrelerin geçişini düzenlerken aynı zamanda nörotoksik bileşenlerin, patojenlerin ve plazma maddelerinin beyne girişini engelleyen fiziksel bir bariyer görevi görür (235). KBB disfonksiyonu ve nöroinflamasyon arasındaki ilişki çift yönlüdür. KBB'nin disfonksiyonu nöroinflamasyonu tetikleyebilirken nöroinflamasyon da KBB'yi bozarak geçirgenliğin artmasına ve inflamatuvar moleküllerin ve hücrelerin beyne geçişine yol açabilir. Bu döngüsel ilişkinin birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (236).

2.2.3. DEHB'de İnflamasyon ve Nöroinflamasyonun Rolü

Son yıllarda inflamasyon ve nöroinflamasyonla ilişkili immün sistem disfonksiyonunun çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiyolojisindeki olası rolüne dair artan kanıtlar bu alana olan ilgiyi önemli ölçüde arttırmıştır (4). Nöroinflamasyonun glial hücrelerin aktivasyonu, mikrogial fonksiyon bozuklukları, anormal nöronal gelişim, azalmış nörotrofik destek, sinaptik plastisitenin ve sinaptik bütünlüğün bozulması, değişen nörotransmitter işlevi gibi mekanizmalar yoluyla beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği ve bunun da birçok nöropsikiyatrik bozukluğun riskini artırabileceği öne sürülmüştür (237–240). Literatürde inflamasyonun DEHB ve diğer bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu yönünde artan sayıda çalışma bulunmaktadır (237)

İnflamatuar mekanizmaların DEHB'deki rolünü destekleyen kanıtlara ilişkin bulgular arasında (241);

- DEHB'nin alerjik ve otoimmün hastalıklarla sıklıkla birlikte görülmesi,

- Yaşamın erken dönemlerinde çeşitli çevresel risk faktörlerine maruz kalmanın, inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla DEHB riskini artırabileceğine dair kanıtlar,
- DEHB ile ilişkili olduğu düşünülen maternal immün aktivasyonun hayvan modellerinden elde edilen bulgular,
- DEHB ile serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar,
- İnflamatuvar yollarla ilişkili gen polimorfizmleri ile DEHB arasındaki olası ilişkilerin tespit edilmesi yer almaktadır.

Bu bulgular DEHB'de inflamatuvar mekanizmaların potansiyel etkisine dair ipuçları sunmaktadır. Ancak bu alanda yapılan araştırmalar küçük örneklem grupları, metodolojik çeşitlilikler ve markerlar arasında heterojenlik nedeniyle karmaşık ve tutarsız sonuçlar bildirmektedir (241).

Alerjik hastalıklarla DEHB birlikteliğinin sık olması iki durum arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmüştür (242). Schans ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz alerjisi olan bireylerde DEHB görülme riskinin %30 ila %50 oranında arttığını saptamıştır (243). Almanya'da 770 çocuğun yer aldığı bir kohort çalışmasında yaşamın ilk dört yılında atopik dermatit tanısı alan çocukların, 8 yaşına kadar DEHB tanısı alma olasılıklarının 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (243). Mongensen ve arkadaşları 8-9 yaşlarında astım tanısı alan çocukların 13-14 yaşlarına geldiklerinde hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları geliştirme riskinin astımı olmayan çocuklara göre neredeyse iki kat daha fazla olduğu saptamıştır (244). Tayvan'da 3 yaşından önce atopik dermatit tanısı konmuş 18.473 çocuk ve yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş 18.473 sağlıklı çocuğun dahil olduğu bir takip çalışmasında atopik dermatit ile DEHB arasındaki ilişki sağlıklı kontrol grubuna kıyasla DEHB'de 2,92 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca atopik dermatiti olan çocuklarda alerjik rinit, astım ve alerjik konjonktivit gibi ek alerjik hastalıkların varlığı sadece atopik dermatiti olan çocuklara kıyasla DEHB tanısı alma riskini 4,67 kat artırmıştır (245). Benzer şekilde DEHB'li bireylerde de alerjik hastalıkların sık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Chen ve arkadaşlarının 8201 DEHB tanılı bireyle yaptıkları çalışmada astım (1.53 kat), alerjik rinit (1.59 kat), atopik dermatit (1.53 kat)

ve ürtiker (1.39 kat) gibi alerjik hastalıklara sahip olma olasılığının kontrol grubuna kıyasla DEHB’de anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada otoimmün hastalıklar da incelenmiş ve genel olarak DEHB’li bireylerde bu tür hastalıkların daha az görülmesine rağmen ankilozan spondilit (2.78 kat), ülseratif kolit (2.31 kat) ve otoimmün tiroid hastalıkları (2.53 kat) gibi bazı otoimmün hastalıkların anlamlı derecede daha yaygın olduğu belirlenmiştir (246). DEHB ile alerjik hastalıkların ilişkisini destekleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen bazı epidemiyolojik çalışmalarda bu ilişkiyi destekleyecek bulgulara ulaşılamadığı da not edilmelidir (247,248). Alerjik ve otoimmün hastalıklarla DEHB arasındaki ilişkinin genetik yatkınlıklar ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle şekillendiği düşünülmektedir. İnflamasyonun neden olduğu hücresel ve sitokin salınımındaki artışın nöroinflamasyonu tetikleyerek DEHB’nin patogenezinde önemli rol oynayan PFK gibi belirli beyin bölgelerini etkileyebileceği  ne sürülmektedir (249). Ayrıca bu sürecin DEHB patolojisinde yer alan norepinefrin ve dopamin metabolizmasında değişikliklere yol açabileceği vurgulanmaktadır (249).

Bireylerin kendi alerjik ve otoimmün hastalıklarının yanı sıra maternal immün hastalıkların da DEHB belirtileri ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (250,251). Danimarka’da yapılan bir kohort çalışmasında annede otoimmün hastalık öyküsünün  ocukta DEHB varlığı ile ilişkili olduğu ancak babanın otoimmün hastalık öyküsünde böyle bir ilişki olmadığı bulunmuştur (250). Avustralya’da yapılan bir başka kohort çalışmasında ise tip 1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, otoimmün hepatit, psöriyazis ve ankilozan spondilit gibi spesifik otoimmün bozukluklara sahip kadınların  ocuklarında DEHB görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (251). Bu durumun maternal otoantikörler ve proinflamatuvar sitokinlerin plasentayı geçerek fetal beyin gelişimini etkilemesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (252). Olası mekanizmalar arasında nöro gelişimsel genlerin epigenetik modülasyonu, mikrogliyal aktivasyon ve patolojik sinaptogenez olduğu düşünülmektedir (253).

DEHB’deki inflamatuvar mekanizmaların rolünü inceleyen alanlardan biri de Maternal İnflamasyon Aktivasyonu (M A) modelidir. Bu model gebelik sırasında maternal bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile yavrular üzerinde nörolojik ve davranışsal etkiler oluşturmak için kullanılan yaygın bir yaklaşımdır. M A’da gebe

hayvanlara belirli bir enfeksiyon ajanı veya immün sistem aktivatörü enjekte edilir. Kullanılan yöntemler arasında şunlar bulunur:

- Polyinosinicacid (poly(I)): Viral bir enfeksiyonu taklit etmek için kullanılan bu madde, Toll-like reseptör 3'ü (TLR3) aktive eder.
- Lipopolysaccharide (LPS): Bakteriyel enfeksiyonu taklit eden bu madde, Toll-like reseptör 4'ü (TLR4) aktive eder.
- Streptokok bakterisi: Hamilelik sırasında yaygın olarak enfeksiyona neden olan bu bakteri maternal enfeksiyonu modellemek için kullanılır (5).

Gebelik sırasında inflamasyona maruz kalan in vivo deneylerdeki yavru hayvanların insanlardaki gibi DEHB ile ilişkili olabilecek çeşitli nörodavranışsal değişiklikler gösterdiği gözlenmiştir (254). Gebelik sırasında poly(I) maruz kalan genç erkek fare yavrularında telemetri ile ölçülen ev kafesinde lokomotor davranışta bir artış bildirilmiştir (255). Prenatal stres tarafından indüklenen inflamasyona maruz kalan erkek fare yavrularında yeni ve stresli bir ortamda lokomotor hiperaktivite gözlenmiştir. Bu davranışsal fenotip anneye verilen nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların tedavisi ile iyileştirilmiş ve bu iyileşmenin D1 ve D2 dopamin reseptörlerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (256). Prenatal streptokok enfeksiyonuna maruz kalan dişi farelerde bir tür dürtüsellik modeli olan artmış hareketlilik ve azalmış inhibisyon gözlemlenmiştir (257). DEHB'de çalışma belleği ve yürütücü işlevlerdeki bozuklukları saptamak amacıyla yapılan araştırmalarda prenatal dönemde LPS'ye maruz kalan farelerin T-labirentinde daha yavaş öğrendikleri ancak hafıza testlerinde benzer performans sergiledikleri gözlemlenmiştir (258). Bu maruziyet nörojenezi ve yeni nesne tanıma testindeki performansı bozmuştur (259). Ayrıca Morris su labirenti ve pasif kaçınma testlerinde de öğrenme ve hafıza bozuklukları saptanmıştır (260). Literatürde MIA ile davranış değişikliği arasında bir ilişki bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (261–263). Bu tutarsızlıkların deneysel koşullara ve kullanılan hayvan modeline bağlı olabileceği düşünülmektedir (5).

MIA modellerinde DEHB ile ilişkili davranışsal değişikliklerin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar incelendiğinde prenatal inflamasyonun dopamin taşıyıcıları ve reseptörlerinde değişikliklere, serotonin (5-HT) düzeylerinde ve

serotonin sentezine katılan enzimlerin ekspresyonunda azalmaya ve glutamat ile GABA reseptörlerinin ekspresyonu ve fonksiyonunda değişikliklere yol açtığı saptanmıştır (264–266). Ayrıca prenatal inflamasyona maruz kalan yavruların beyin yapısında değişiklikler gözlemlenmiştir. Poly(I) maruziyeti ile kortikal gri madde hacminde azalma gözlemlenmiştir (267). Bu bulgu DEHB’li bireylerde gözlemlenen kortikal gri madde kayıpları ile paralellik göstermektedir. Poly(I) maruziyeti PFK ve anterior singulat korteks gibi bölgelerde hacim kaybına yol açmıştır (268). Hayvan modellerinde altta yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için daha fazla araştırma gerekmektedir. Özellikle inflamasyonun zamanlaması, süresi ve şiddetinin beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesi bu alandaki bilgi birikimini daha da derinleştirecektir (5).

İnflamasyonun varlığını değerlendirilmesinde inflamatuvar parametrelerin ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. DEHB’de de bu amaçla periferik sitokin düzeyleri değerlendirilmiş ve etiyolojide inflamasyonun rolünü destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. Oades ve arkadaşları DEHB’li çocuklarda belirli sitokinlerin düzeylerini incelemiş ve sekiz sitokinden altısının (IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16, IFN- γ) kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DEHB grubunda IL-1 β seviyeleri daha düşük, TNF- α seviyeleri ise her iki grupta benzer olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada tedavi gören DEHB’li çocuklarda IFN- γ ve IL-13 seviyelerinde azalma gözlemlenmiş; bu durumun tedavinin inflamatuvar yanıtlar üzerindeki olası etkilerine işaret edebileceği öne sürülmüştür (269). Bir başka çalışmada ise DEHB’li çocuklarda IL-6 ve IL-10 seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve DEHB’li çocukların çoğunluğunda serebellar fonksiyonları etkileyebilecek anti-Yo antikörlerinin bulunduğunu saptamıştır (270). Yapılan bir meta-analizde DEHB’li bireylerde sağlıklı kontrollere göre IL-6 düzeylerinin daha yüksek ve TNF- α düzeylerinin daha düşük olduğu; CRP, IL-1 β , IL-10 ve interferon- γ düzeyleri açısından ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (7). Sitokin seviyeleri ile DEHB semptomları arasında da ilişki olabileceği bildirilmiştir. Bu ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada IL-13’teki artışın dikkatsizlik semptomlarında artışla, yüksek IL-16 seviyelerinin ise hiperaktif-dürtüsel semptomlarda artışla; pozitif

ilişki gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada pro-inflamatuar sitokin IL-2'deki azalmanın daha fazla karşıt semptomla ilişkili olabileceğini bildirilmiştir (269).

DEHB'li bireylerde hücrel bağışıklığın bir göstergesi olan ve lenfositlerin proliferasyonu ile farklılaşmasında önemli rol oynayan adenosin deaminaz aktivitesinin yanı sıra antibazal ganglion antikorları ve dopamin taşıyıcısına karşı gelişen antikor seviyelerinin de yüksek olduğu belirlenmiştir (271). Aynı zamanda DEHB tanısı konan çocuklarda nötrofil/lenfosit oranlarının arttığı ve bu durumun inflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (272). Serebrospinal sıvıdaki sitokin düzeylerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma DEHB'li bireylerde beyin omurilik sıvısında TNF-beta seviyelerinin artmış, IL-4 seviyelerinin ise azalmış olduğunu bildirilmiştir (273).

DEHB'li çocuklarda prenatal özelliklerin sitokin düzeyleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkiyi değerlendiren geniş kapsamlı bir çalışmada çocukluk döneminde serum IFN- γ düzeylerindeki artışın daha düşük doğum ağırlığı ve daha kısa gebelik süresi ile ilişkilendirildiği; IL-16 düzeylerindeki artışın ise daha kötü bebek sağlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca TNF- α düzeylerindeki azalmanın obstetrik sorunların görülme sıklığının artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Babanın sigara içmesinin DEHB'li çocuklarda artmış IL-6 düzeyleri ile bağlantılı olduğu; annenin gebelik sırasında takviye alımının ise TNF- α 'daki azalma ve IL-10'daki artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar doğum öncesi dönem ve erken çocukluk dönemindeki biyolojik etmenlerin DEHB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir (274).

DEHB etiyolojisine ilişkin çalışmalar sadece sitokin düzeylerini incelemekle kalmamış bu sitokinlerin üretiminde rol alan genleri de incelemiştir. Segman ve arkadaşları IL-1Ra genindeki polimorfizmlerin DEHB riskini artırabileceğini özellikle IL-1Ra'nın 4 tekrarlı alelinin DEHB riskini artırdığı buna karşın 2 tekrarlı alelin bu riski azalttığı bildirmiştir (275). Ancak daha büyük örneklemelerde benzer parametrelerin değerlendirilmesinde tutarlı bulgular elde edilememiştir (276). Başka bir çalışmada ise DEHB'li çocuklar ile sağlıklı kontrol grupları arasında IL-6 ve TNF-alfa gen polimorfizmleri incelenmiş ve IL-6 genindeki-174 polimorfizminin allelik ve genotipik frekanslarında anlamlı bir fark bulunmuştur. Aynı çalışmada hiperkinetik

çocuklarda IL-6 C allelinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (277). Ribases ve arkadaşlarının çalışmasında ise ciliary neurotrophic factor receptor (CNTFR) genindeki polimorfizmlerin hem çocukluk hem de yetişkinlik döneminde DEHB ile ilişkili olabileceğini vurgulanmıştır (278). Ayrıca IL-16 ve S100B genlerindeki SNP'lerin DEHB'li çocukların doğum ağırlığı persentil değeri ile hiperaktif-dürtüsel semptomların şiddeti arasındaki ilişkiyi düzenlediği bildirilmiştir (274).

Sonuç olarak çeşitli çalışmalar DEHB ile inflamasyon süreçleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koysa da inflamasyonun DEHB'nin patogenezinde veya seyrinde nasıl bir rol oynadığı konusunda kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Periferik inflamatuvar faktörlerin DEHB ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların son yıllarda artması bu faktörlerin DEHB için potansiyel belirteçler olup olamayacağı yönünde soruları gündeme getirmiştir. Bazı sitokinler için çalışmalarda daha tutarlı sonuçlar elde edilmesine rağmen çalışma bulguları arasındaki mevcut tutarsızlıklar DEHB'ye özgü net bir nöroinflamatuvar biyobelirteç tanımlanmasını mümkün kılmamaktadır.

2.3. Galektinler

Galektinler glikoproteinler ve glikolipidlere bağlanabilen β -galaktosit bağlayıcı lektinler sınıfına dahil protein grubudur. Birçok hücre ve dokuda yaygın olarak bulunurlar. Bu protein ailesinin 16 üyesi bulunmakta ve yalnızca 12'si insanlarda tespit edilmiştir (10,11). Diğer lektinlerden beta-galaktosit kalıntılarına olan yüksek afiniteleri, ortak amino asit dizilimleri ve kalsiyum bağımsız olarak beta-galaktositlere bağlanabilme özellikleriyle ayrılırlar. Bu proteinlerin en belirgin yapısal özelliği tüm üyelerinde bulunan karbohidrat tanıma alanı (KTA) olarak bilinen yaklaşık 130 amino asit uzunluğunda bir bölgeye sahip olmasıdır. KTA beta-galaktosit içeren oligosakkaritleri tanıyarak onlara bağlanabilmektedir (11).

Galektinler KTA sayısı ve işlevlerine göre sınıflandırılmaktadır. Monomerik (tek KTA), dimerik (iki KTA) veya multimerik (birden fazla KTA) yapılar şeklinde bulunabilirler. Yapı ve fonksiyonlarına göre de birkaç ana kategoriye ayrılır:

- **Prototip Galektinler:** Monomerik veya homodimerik yapıya sahip galektinleri içerir.

- **Tandem Yinelemeli Galektinler:** İki farklı KTA'ya sahip proteinlerden oluşur. Bu KTA'lar tek bir polipeptid zinciri üzerinde birbirine bağlanmaktadır.
- **Kimerik Tip Galektinler:** KTA'nın yanı sıra prolin ve glisin açısından zengin N-terminal kollajen benzeri bir tekrar bölgesi içerir. Bu özellik galektinlerin oligomerleşmesine ve çeşitli glikokonjugatları bağlayabilmesine olanak tanır (279).

Galektinler hem hücre dışı matrikste hem de hücre içinde bulunabilir. Hücre dışı galektinler hücre yüzeyindeki glikoproteinlere ve hücre dışı matriks bileşenlerine bağlanarak çeşitli hücrelerel süreçleri farklı yollarla etkileyebilir. Bu bağlanmayla hücreler arası iletişime, adezyona ve sinyal iletimine katkıda bulunurlar. Hücre içi galektinler ise sitoplazmada ve nükleusta yer alan proteinlerle etkileşime girer; bu etkileşimler pre-mRNA işlenmesi ve hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesi gibi süreçlerde rol oynar. Galektinlerin bu çift yönlü lokalizasyon yeteneği onların hücrelerel fonksiyonlar üzerinde geniş bir etki yelpazesine sahip olmasını sağlar (280).

Hücre sinyalizasyonu, adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu, transformasyonu, regülasyonu, apoptoz inhibisyonu ve indüklenmesi, anjiyogenezi, immünitesi gibi birçok biyolojik süreçte aktif rol oynayabilen proteinlerdir (12,13). İnflamatuar yanıtların düzenlenmesinde farklı roller üstlenir. Bazı üyeleri inflammatuar süreçleri tetikleyen pro-inflamatuar mediatörler olarak görev yaparken, bazı üyeleri inflamasyonun baskılanmasına anti-inflamatuar mediatörler olarak katkıda bulunur (281). Bu farklı roller galektin türüne, bulundukları dokunun özelliklerine, hücre içi veya hücre dışı lokalizasyonlarına ve mevcut patolojik koşullara bağlı olarak değişiklik gösterebilir (282).

Galektinlerin MSS fonksiyonu ve gelişimi üzerindeki etkileri son dönemlerde ilgi gören araştırma alanlarından biridir. MSS'de eksprese edilen temel galektinler arasında galektin-1, galektin-3, galektin-4, galektin-8 ve galektin-9 yer almaktadır (283). Bu galektinler MSS'nin homeostazını sağlamak amacıyla fizyolojik koşullar altında miyelinizasyon, kök hücrelerin proliferasyonu ve vezikül transportu gibi süreçlerde rol oynamaktadır. Ancak MSS'nin hasar gördüğü durumlarda galektinlerin mikrogial ve nöronal hücrelerde aktivasyonu ile rejenerasyon ya da dejenerasyon süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır (284,285).

2.3.1. Galektin-1

İlk tanımlanan galektin olan galektin-1 LGALS1 geninden üretilen, biyolojik olarak aktif, 14 kDa ağırlığında ve 135 amino asit içeren bir proteindir (286). Bu protein monomerik ve dimerik olmak üzere iki formda bulunabilir ve homodimer yapıda biyolojik olarak aktiftir (287). Galektin-1 iskelet ve kalp kası hücreleri, akciğer, dalak, karaciğer ve prostat gibi birçok farklı doku tipinde eksprese edilir (288). Ayrıca T ve B hücreleri, makrofajlar ve mikroglia gibi bağışıklık sistemi hücrelerinde de sentezlenip salgılanır (289,290). Mikrobiyal enfeksiyonlar, alerji, otoimmünite, kanser, miyokard enfarktüsü, üreme bozuklukları, nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda up veya down regülasyona uğrayabilir (291,292).

Galektin-1 hem hücre içi hem de hücre dışı etkiler gösterebilir (288). Hücre dışındaki galektin-1'in aktivitesi esas olarak lektin aktivitesine bağlı iken hücre içindeki aktivitesi ise lektin aktivitesinden bağımsızdır. Hücre içi galektin-1'in yalnızca işlevsel olarak bir yedek mRNA kesim faktörü olmakla kalmayıp zayıf protein-protein etkileşimleri aracılığıyla kesim partnerlerine bağlandığı ve hücre içi sinyal iletiminde de rol oynadığı bildirilmiştir (293). Hücre dışındaki galektin-1 genellikle indirgenmiş durumda bulunur ve fonksiyonunu KTA aracılığıyla yerine getirir (15). Hücre dışı galektin-1 çapraz bağlanarak heterodimerler oluşturabilir ve bu sayede hücreler ile hücre dışı matris arasındaki etkileşimleri kolaylaştırabilir (294). Bu durumda galektin-1 hücre göçü, adezyon, motilite, invazyon ve inflamatuvar yanıtların başlatılması ve sürdürülmesi gibi süreçlerde görev almaktadır(295).

Son yıllarda galektin-1'in immün sistem yanıtını düzenlemede önemli bir rol oynadığına ilişkin veriler artmıştır (296). Galektin-1'in Th-1 lenfositlerinde apoptozu aktive ettiği ve proinflamatuvar bir sitokin olan IL-2'nin sekresyonunu inhibe ederken, anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir (295). Nöroinflamasyona aracılık eden pro-inflamatuvar sitokinler immün yanıt aktivasyonunda önemli bir rol alan NF- κ B (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells) yolağını aktive eder ve bu aktivasyonla birlikte galektin-1 ekspresyonunu artır (297). Galektin-1 de M1 mikroglia aktivasyonunu inhibe ederken nöral proteksiyonu destekler ve NF- κ B sinyal yolunu modüle ederek M2 mikroglial fenotipine geçişi teşvik eder (298). Yapılan çalışmalarda galektin-1'in MSS'de

bulunan mikroglialar, astrositler ve KBB’nde bulunan mikrovasküler endotel hücreleri tarafından travma, eksitositotoksiste ve KBB hasarı gibi durumlarda sentezlendiği hem astrosit hem de mikrogliya aktivasyonunu modüle ettiği tespit edilmiştir (299,300). Ayrıca galektin-1’in ekzojen olarak uygulanması durumunda kronik inflamasyonun gelişmesini engellediği ve otoimmün ensefalomyelit, hepatit, artrit ve kronik pankreatit gibi hastalıkların deneysel modellerinde inflamasyonu azalttığı kanıtlanmıştır (301).

2.3.2. Galektin-3

Galektin-3 insanlarda LGALS3 geni tarafından kodlanan yaklaşık 30 kDa ağırlığında ve ortalama 120 amino asit ten oluşan bir proteindir (302,303). Tek bir C-terminal KTA içerir ve bu alan proteinin karbonhidratlara bağlanmasını sağlar. Bunun yanında uzun bir N-terminal bölgesi de içerir. Bu N-terminal bölge lektin olmayan bir alan olup farklı protein ve peptit motiflerine bağlanma yeteneğine sahiptir. N-terminal bölgesi iki serin fosforilasyon bölgesi ve dokuz prolin zengini üçlü sarmal kollajen benzeri tekrarlar içerir (304). Bu bölgedeki prolin zengini alanlar galektin-3’ün sıvı-sıvı faz ayrışması yaparak oligomerleşmesini sağlar ve bu durum galektin-3’ün hücre yüzeyindeki glikanlara çapraz bağlanarak kendi kendine hücre dışı sinyal aktivitelerini başlatmasına ve çeşitli hücre fonksiyonları etkilemesine olanak tanır. Ayrıca galektin-3’ün karbonhidratlara bağlanma ve apoptoz indüksiyon yeteneği oligomerleşmiş alt birimlerin sayısına bağlı olarak artar (305,306).

Galektin-3 monositler ve makrofajlar, nöronlar, mikrogliya ve astrositler, solunum ve sindirim sistemi epiteli, miyokard, kondrositler ve ürotelyum gibi birçok hücrede eksprese edilebilir (307,308). Hücre içinde ve dışında farklı bölgelerde bulunarak geniş bir işlev yelpazesi sergiler. Sitoplazmada serbest halde bulunup inflamatuvar sitokin üretimini artırma ve apoptoz süreçlerine katkı sağlama gibi hücre olaylarda görev alırken çekirdek içinde gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Hücre zarına bağlı galektin-3 glikanlarla etkileşim kurarak hücre adezyonu ve sinyal iletiminde rol oynar; örneğin, immün sistem hücrelerinin dokuya göçünü destekler. Galektin-3 aynı zamanda hücrelerden salgılanarak ekstraselüler matriste yer alır ve bu bölgede hücreler arası iletişim ile matris yapısının

düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca lizozomlar ve endozomlar gibi hücre içi veziküler yapılarda da bulunarak bu organelerin işlevlerini düzenler (305).

Galektin-3 MSS'de beyin gelişimi sırasında nöroblastların migrasyonu, nöral hücre adezyonu ve büyümesi, oligodendrosit farklılaşması ile miyelin bütünlüğünün korunması ve fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar (309–311). MSS'de inflamasyonu tetikleyebilecek herhangi bir sinyal durumunda (DAMP, PAMP gibi) hem galektin-3'ün çeşitli yollarla aktive edildiği hem de galektin-3'ün çeşitli yolları aktive ettiği bildirilmiştir (306,312). Örneğin yapılan araştırmalar MSS'de interferon (IFN)- γ uyarısına yanıt olarak astrositler ve mikroglial hücrelerde galektin-3 sekresyonunun arttığını göstermiştir (312). Galektin-3'ün mikroglia üzerindeki TLR-2 ile etkileşiminin de nöroinflamasyonun başlatılmasında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir(313). Galektin-3 maruziyeti sonrasında janus kinaz - sinyal dönüştürücü transkripsiyon aktivatör (JAK-STAT) yolu aracılığıyla mikroglialarda pro-inflamatuar mediatörlerin üretiminin teşvik edildiği gözlemlenmiştir (314). Ayrıca başka bir çalışma galektin-3'ün bir TLR ligandı gibi davranarak TLR-4'ü ve diğer mikrogliaları aktive ettiğini, bu aktivasyon sonucunda ise kaspaz aracılı inflamatuvar yanıtın başlatılabileceğini göstermiştir (315).

Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar galektin-3'ün MSS'de nöroinflamasyonu tetiklediğine dair bulgular sunmaktadır. Galektin-3 eksikliği olan farelerde otoimmün ensefalomyelitin daha hafif seyrettiği, bu farelerde monosit infiltrasyonunun yanı sıra interlökin-17 (IL-17) ve interferon-gamma (IFN- γ) düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir (316). Ancak bu çalışmalardan farklı olarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada nöral iskemi modelinde inmenin akut evresinde intraserebroventriküler rekombinant galektin-3 enjeksiyonunun mikroglianın M2 aktivasyonunu indüklediği, IL-4 salgısını artırdığı ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6 ve IL-17) üretimini azalttığı tespit edilmiştir. Rekombinant galektin-3 uygulamasından 72 saat sonra inme alanı ölçüldüğünde bu proteinin uygulandığı farelerde iskemik lezyonların boyutunda önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiştir (317). Xue ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada ise MSS'de hasar olmaksızın yalnızca galektin-3'ün aşırı üretiminin tek başına inflamasyonu tetiklemediği bildirilmiştir (318). Bu durum galektin-3'ün nöroinflamasyonu

doğrudan değil dolaylı yollarla modüle edebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak literatürde galektin-3'ün MSS'deki duruma bağlı olarak hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özellikler gösterebileceği ifade edilmekte ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (295,306,312).

2.3.3. Galektin-8

LGALS8 geni tarafından kodlanan ve genellikle koroid pleksus, hipokampus bölgesindeki nöronlar ve mikroglia gibi sinir hücrelerinde, T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar gibi immün sistem hücrelerinde, ayrıca endotel, epitel ve malignite hücrelerinde, akciğer, böbrek, karaciğer ve kas dokularında ve beyin omurilik sıvısı, sinovyal sıvı ve serum gibi vücut sıvılarında eksprese edilen lektin grubu proteindir. (319). Bu protein tandem-tekrarlı galektinler sınıfına aittir, iki KTA içerir ve bu KTA'lar 24 ila 74 amino asit uzunluğunda bir bağlayıcı peptid ile birbirine bağlanır (314). Galektin-8'in N-terminal KTA'sı diğer galektinlerde görülmeyen bir şekilde α 2,3-sialileştirilmiş glikanlara özgü bir bağlanma yeteneğine sahiptir (320).

Hem hücre içinde hem de hücre dışında fonksiyon gösterir. Hücre içinde hasarlı endozom ve lizozomların otofajik yolla uzaklaştırılmasını sağlar. Bunu sitozole maruz kalmış luminal glikanları NDP52 otofaji adaptörüne bağlayarak yapar ve lizozomal membranda mTOR'u inhibe eder (320). Bu hücrel koruma sistemi bakteriyel ve viral istilalara karşı bir savunma mekanizması oluşturur ve Alzheimer hastalığında patojenik tau proteininin endositoz yoluyla yayılmasını engelleyebileceği de çalışmalarda gösterilmiştir (321,322). Hücre dışındaki rolü ise seçilmiş hücre yüzeyi sinyal reseptörleri ve integrinlerle glikan bağımlı etkileşimler aracılığıyla gerçekleşir (323,324).

Galektin-8 farklı hücrel sistemlerde seçilmiş β 1-integrinleri (özellikle α 3 ve α 5 β 1) aktive ederek ERK1/2 ve PI3K/AKT sinyal yollarını tetikleyebilir (325). Bu sinyal yolları nöroproteksiyon mekanizmasının önemli bileşenleridir. Bu yollar aracılığı ile MSS'deki otoimmün hasara karşı immünsupresif potansiyeli aracılığıyla nöroprotektif rol oynar. Galektin-8'in β 1-integrinleri ile olan etkileşimlerini nötralize eden anti-galektin-8 otoantikorları bulunmaktadır (319). Anti-galektin-8 otoantikorlarının romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve multiple skleroz gibi otoimmün veya kronik inflammatuar hastalıklarda sık görüldüğü tespit edilmiştir (326).

Pedro ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada galektin-8 ekspresyonunun besin yoksunluğu, glutamat kaynaklı eksitotoksisite, reaktif oksijen türlerine bağlı oksidatif stres ve beta-amiloid (A β) oligomerlerinin hipokampal nöronlarda neden olduğu hasarlara karşı koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir. Galektin-8'in bu koruyucu etkisi zararlı koşullara maruz kalındıktan sonraki ilk iki saat içinde dahi ortaya çıkabilmektedir (319). Buna ek olarak galektin-8 eksikliği bulunan farelerde hipokampüse H₂O₂ uygulandıktan sonra apoptozda belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu bulgular galektin-8'in beyin homeostazında önemli bir rol oynadığını, inflamatuvar yanıtları engelleyerek antioksidan aktiviteyi desteklediğini göstermektedir (327). Yukarıdaki çalışmaların aksine Song ve arkadaşları galektin-8'in beyin kanaması sonrasında mikroglia hücrelerini aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini teşvik ettiğini ve bu yolla beyin dokusundaki hasarı artırdığını bildirmiştir (328). Genel olarak yapılan çalışmalarda galektin 8'in nöroprotektif etkileri vurgulansa da nöroinflamasyondaki rolünü daha iyi anlayabilmek için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.3.4. Galektin-9

LGALS9 geni tarafından kodlanan ve yaklaşık 34-39 kDa büyüklüğünde olan bir galektin ailesi üyesidir (329). Galektin-9 T lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar, mikroglia, eozinofiller, endotel hücreleri, ince bağırsak epitel hücreleri ve vasküler endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde eksprese edilir (330). Galektin-9 iki homolog olmayan KTA'ya sahip olup bu bölgeler değişken uzunluktaki bir polipeptit bağı ile birbirine bağlanır. Bağlayıcı polipeptidin farklı uzunlukları galektin-9 izoformlarının çeşitli glikan birimlerine farklı güç ve bağlanma afinitesi ile bağlanmasını sağlar. Bu özelliği sayesinde galektin-9 hücre adezyonu, hücre yüzey reseptörü tanıma, hücre migrasyonu, kemotaksis, proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesinde işlev görür (331).

Bu protein hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkisinde pleyotropik bir rol oynayan çok yönlü bir immünomodülatör olarak bilinmektedir (332). Fizyolojik koşullarda MSS'deki Galektin-9 ekspresyonu sınırlıdır ancak bu protein astrositler ve mikroglia hücreleri arasındaki sinyalleşmeyi destekleyerek homeostazın sürdürülmesine katkı sağlar (333). Galektin-9'un temel moleküler özelliklerinden biri T hücre immünoglobulin ve mukin domaini-3 (TIM-3) olmak üzere çeşitli

glikoproteinler ve reseptörlerle etkileşime girebilme yeteneğidir (334). Galektin-9'un TIM-3'e bağlanması yoluyla Th1 hücrelerinde apoptozu indüklemeye, bağışıklık toleransını düzenlemeye ve aşırı inflamasyonu önlemeye rol oynadığı gösterilmiştir (335). Chen ve arkadaşlarının farelerde gerçekleştirdiği deneysel intraserebral kanama (İSK) çalışmasında İSK'nın akut evresinde TIM-3'ün galektin-9 ile bağlanarak mikrogliaların M1 tipine farklılaşmasını teşvik ettiği gözlenmiştir. Bunun sonucunda IL-1 β ve TNF- α gibi pro-inflamatuar faktörler salgılanmış, bu da hücre ölümüne ve ikinci beyin hasarının şiddetlenmesine neden olmuştur (336). İSK'nın iyileşme döneminde ise galektin-9'un TLR-4'e rekabetçi olarak bağlanarak mikrogliaların M2 tipine dönüşümünü teşvik ettiği ve bu süreçte daha fazla anti-inflamatuar faktör salgılanmasını sağladığı öne sürülmüştür (337). Başka bir çalışmada ise astrosit kaynaklı galektin-9'un mikrogliyal TNF ve IL-6 üretimini artırarak nöroinflamasyona katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (333). Özetle Galektin-9'un MSS'de fizyolojik koşullarda homeostazın korunmasında rol oynadığı ancak patolojik durumlar altında inflamatuvar yanıtı kontrol ederek hasarı azaltabilen bir düzenleyici olarak işlev görebildiği öne sürülmektedir (8,14).

2.3.5. Galektinler ve Psikiyatrik Bozukluklar

Galektinin nöroinflamasyon üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmalar şizofreni hastalarında yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan Kajitani ve arkadaşlarının araştırmasında şizofreni tanısı alan hastaların galektin-1 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuyla aynı olduğu, ancak galektin-3 seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (338). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarında galektin-3 seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün Negatif Belirtilerin Değerlendirilmesi Ölçeği skorları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (339). Yüksel ve arkadaşlarının çalışmasında ise, serum galektin-1 düzeyleri hasta grubu, hasta grubunun sağlıklı kardeşleri ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada galektin-1 seviyelerinin hastalıktan etkilenmeyen kardeşlerde hem hasta hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (340). Petralia ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise şizofreni tanısı almış hastaların postmortem örneklerinde hipokampus, striatum ve dorsolateral prefrontal korteksteki galektin-8 ekspresyon seviyelerinin sağlıklı donörlere kıyasla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde herhangi

bir psikiyatrik hastalığa sahip bireylerin serum galektin-8 seviyelerine dair bir çalışma bulunmamaktadır (341).

Selahaddin ve arkadaşları ise bipolar bozuklukta galektin düzeylerini değerlendirmiş, bipolar bozukluk tanılı hastaların serum galektin-1, galektin-9 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit etmiştir (342). Başka bir araştırmada bipolar bozukluk tanılı hastaların hastaneye yatış gününde serum galektin-1 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu, galektin-3 düzeylerinin ise başlangıçta benzer olduğu ancak tedavinin 3. haftasında her iki galektin düzeyinin de bipolar bozukluk hastalarında yüksek olduğu tespit edilmiştir (343). Toplum tabanlı geniş bir örneklem üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, serum galektin-3 düzeyleri ile depresif belirti şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (344).

Nörogelişimsel bozukluklar ile galektinler arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalarda galektinlerin bu bozuklukların patofizyolojisinde potansiyel bir rol oynayabileceğine dair veriler elde edilmiştir (9,345,346) Yakın zamanda ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada OSB tanısı konan çocuklarda serum galektin-1 ve galektin-3 düzeylerinin etkilenmemiş kardeşlerine ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (345). Başka bir çalışmada ise OSB tanılı çocukların kontrol grubuna göre daha yüksek serum galektin-3 düzeylerine sahip olduğu ancak bu düzeyler ile OSB semptom şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (347). Ayrıca ÖÖB tanısı almış çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada galektin-1 ve galektin-3'ün serum düzeyleri incelenmiş ve ÖÖB'li bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (346). Hipokampüste eksprese edilen galektin-1'in öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerinin incelendiği hayvan deneylerinde galektin-1 geni çıkarılan farelerde uzamsal öğrenme ve hafızada bozulmalar meydana geldiği gözlemlenmiş ve bu durum galektin-1'in hipokampal öğrenme ve hafıza süreçlerinde temel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (348).

Sartim ve arkadaşlarının araştırmasında galektin-1 ve galektin-3 eksikliğinin farelerde stresle başa çıkma mekanizmalarını ve obsesif-kompulsif davranışları önemli

ölçüde etkilediği özellikle galektin-1 eksikliği olan farelerde PFK'da BDNF seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (349).

2.4. Galektinler ve DEHB

Çeşitli nörogelişimsel bozukluklar ile serum galektin düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmesi, DEHB'li bireylerde de galektin düzeylerinin araştırılmasına neden olmuştur. Literatür incelendiğinde galektinler ve DEHB ile ilgili yapılan çalışmaların yalnızca galektin-3 üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Bu alandaki ilk çalışmalardan biri olan Wu ve arkadaşlarının araştırmasında DEHB'li fare modelinde PFK'daki galektin-3 seviyelerinin düşük olduğunu ve bu farelerin beyinlerinde eş zamanlı olarak rno-let-7d adlı bir mikroRNA'nın yüksek seviyelerde bulunduğu saptanmıştır. Bu mikroRNA'nın, galektin-3 mRNA'sının 3' untranslated bölgesine bağlanarak galektin-3 seviyesini düşürdüğü ve galektin-3'ün, tirozin hidroksilaz geninin ekspresyonunu düzenleyen cAMP yanıt elementine bağlanan protein (CREB) ile etkileşime girerek dopamin üretiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Böylece galektin-3 eksikliğinin dopamin üretimi ile ilgili mekanizmaları etkileyerek DEHB semptomlarına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (350). Aynı araştırma grubunun DEHB'li çocuklarda galektin-3 seviyelerini incelediği başka bir çalışmada da sağlıklı kontrollere göre galektin-3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ve bu durumun çocukların serum miRNA Let-7d seviyesindeki artışla ters orantılı olabileceği belirtilmiştir (351).

Işık ve arkadaşlarının çalışmasında DEHB'li çocukların serum galektin-3 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; ayrıca Artık ve arkadaşlarının çalışmasında, DEHB'li çocuklarda serum galektin-3 seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve bu seviyeler ile DEHB şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (9,352).

Bu bulgular galektinlerin DEHB'nin gelişiminde kritik bir faktör olabileceğine işaret ederken aynı zamanda inflamasyonun bu bozukluğun altında yatan mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca inflamatuvar süreçlerin DEHB ile ilişkisini daha iyi anlamak için bu hipotezin gelecekte daha geniş çaplı ve derinlemesine araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

2.5. Çalışmanın Hipotezleri

Bu çalışmada araştırılması hedeflenen hipotezler şunlardır:

1. DEHB tanısı olan çocuklarda serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklıdır.
2. DEHB tanısı olan çocuklarda serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeyleri DEHB şiddeti ile ilişkilidir.



3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. Araştırma Tipi

Bu araştırma tek merkezli ve kesitsel özellikte bir vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmanın örneklemi Aralık 2023 ile Temmuz 2024 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 6-12 yaş aralığında olup klinik görüşme ve psikometrik incelemeler sonucunda DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan çalışmanın dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 45 çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından olgu grubu ile eşleştirilmiş ve kontrol grubu için belirlenen dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 40 sağlıklı çocuk oluşturmuştur.

Araştırmaya başlamadan önce gerekli minimum örneklem sayısının tespiti için güç analizi yapılmıştır. Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında Tanır ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ÖÖB tanısı almış çocuklarda galektin-1 ve galektin-3 serum düzeylerinin incelendiği bilimsel araştırma çalışması örnek alınmıştır (346). Hesaplamalara göre %80 güç, %95 güven aralığı ve alfa tip 1 hata oranı 0.05 ile ulaşılması gereken örneklem sayısının 37 hasta ve 37 kontrol olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerin güvenilirliğini ve çalışmanın gücünü artırmak amacıyla araştırmaya 45 DEHB tanılı olgu ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere 85 katılımcı dahil edilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

DEHB Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 6-12 yaş arasında olmak,
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almak,
- Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu'ndan (WISC-R) 80 ve üstü puan almak,
- Hem ebeveynin hem de çocuğun çalışma hakkında bilgilendirilmiş olması, çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve yazılı onamının alınmış olması.

DEHB Grubu için Araştırma Dışlama Kriterleri:

- DSM-5'e göre ek psikiyatrik hastalığının olması,
- Birinci derece akrabalarda bilinen otizm öyküsü olması,
- Bilinen düzeltilmemiş herhangi görme ya da işitme kusuru olması,
- Bilinen herhangi bir genetik, nörolojik, romatolojik, alerjik ve fiziksel hastalığının olması,
- Nöropsikolojik test performansını etkileyebilecek bilinen stabil olmayan aktif medikal hastalık bulunması,
- Kafa travması ve organik beyin hasarı öyküsü bulunması,
- Çalışmaya alınma tarihinden önceki en az 3 aylık sürede herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması,
- Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immün sistemi etkileyen bir ilaç kullanmış olması,
- Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak ve aktif enfeksiyon varlığı olması (ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik, burun akıntısı, iştahsızlık, öksürük, döküntü, kusma, ishal, ağızda yara, karın ağrısı, idrarda yanma)
- Vücut kitle endeksinin persentil değeri %95'in üzerinde veya %5'in altında olması.

Kontrol Grubu için Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

- 6-12 yaş arasında olmak,
- DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olması,
- Hem ebeveyn hem de çocuk çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve yazılı onam alınmış olması.

Kontrol Grubu için Araştırma Dışlama Kriterleri:

- Herhangi bir dönemde DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması,
- Birinci dereceden akrabalarında bilinen otizm öyküsü olması,
- Bilinen düzeltilmemiş herhangi görme ya da işitme kusuru olması,
- Bilinen herhangi bir genetik, nörolojik, romatolojik, alerjik ve fiziksel hastalığının olması,

- Nöropsikolojik test performansını etkileyecek bilinen stabil olmayan aktif medikal hastalık bulunması,
- Kafa travması ve organik beyin hasarı öyküsü bulunması,
- Çalışmaya alınma tarihinden önceki en az 3 aylık sürede herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması,
- Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immün sistemi etkileyen bir ilaç kullanması,
- Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak ve aktif enfeksiyon varlığı (ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik, burun akıntısı, iştahsızlık, öksürük, döküntü, kusma, ishal, ağızda yara, karın ağrısı, idrarda yanma)
- Vücut kitle endeksinin persentil değeri %95'in üzerinde veya %5'in altında olması.

3.3. Yöntem

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan 6-12 yaş aralığındaki 45 çocuk DEHB grubuna; yaş ve cinsiyet açısından bu grupla eşleştirilen, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 40 sağlıklı çocuk ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Tüm katılımcıların psikiyatrik tanı ve ek tanı taramaları Çocuklar için DSM-5'e Dayalı Yapılandırılmış Görüşme-Şimdi ve Yaşam Boyu Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik ve klinik veri formu muayene sırasında katılımcılardan ve ailelerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda doldurulmuştur. DEHB belirtilerini ve bu belirtilerin şiddetini değerlendirmek amacıyla DEHB grubunun ebeveynleri tarafından Connors Aile Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa Form (CADÖ-YK), öğretmenleri tarafından ise Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28) doldurulmuştur. Kontrol grubunun ebeveynleri tarafından yalnızca CADÖ-YK doldurulmuştur. Her iki grup için de enfeksiyöz ve inflamatuvar durumları dışlamak amacıyla ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik, burun akıntısı, öksürük, döküntü, iştahsızlık, kusma, ishal, ağızda yara, karın ağrısı ve idrarda yanma gibi semptomlar detaylı bir şekilde sorgulanmıştır. Ayrıca her iki grubun genel fiziksel gelişimlerini değerlendirmek için hemşireler tarafından boy ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Her iki

grubun zekâ puanlarını belirlemek amacıyla ilk görüşmeden sonra belirlenen bir randevu gününde WISC-R testi uygulanmıştır.

Katılımcılardan doldurulan ölçeklerle birlikte sabah 08:00-10:00 saatleri arasında aç (en az 8 saat), fiziksel egzersizden ve stresten uzak durarak dinlenmiş bir şekilde ayaktan tedavi birimine başvurmaları istenmiş ve galektin düzeylerinin belirlenebilmesi için venöz kan örnekleri alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilen katılımcılara ve ebeveynlerine değerlendirme ölçekleri uygulanmadan ve kan örnekleri alınmadan önce çalışma hakkında hem sözlü hem de yazılı bilgilendirme yapılmış, çalışmaya katılmayı reddetme veya görüşmeyi herhangi bir noktada sonlandırma haklarına sahip oldukları açıklanmıştır. Kayıtların gizli tutulacağına dair güvence verilmiş, çalışmanın amacı ayrıntılı bir şekilde anlatılmış ve ardından araştırmaya katılım için çocuğun sözlü, ebeveyninin yazılı onamı alınmıştır (Ek-1).

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek-2)

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan sosyodemografik veri formu çocuğun yaşı, cinsiyeti, fiziksel ve psikiyatrik tıbbi öyküsü, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi klinik parametreler ile eğitim durumu, kardeş sayısı ve kaçınıcı çocuk olduğu gibi temel bilgileri kapsamaktadır. Ayrıca ebeveyn özelliklerine (yaşı, eğitim seviyeleri, meslekleri, medeni durumları, ebeveynlerin fiziksel ve psikiyatrik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü vb.), aile yapısına (anne-baba birlikteliği, evde kimlerin yaşadığı, hane gelir düzeyi vb.) dair ayrıntılar da formda yer almıştır. Bunun yanı sıra annenin gebelik ve doğum öyküsü (yaşı, gebelikteki hastalık ve ilaç kullanım öyküsü, doğum şekli vb.) çocuğun prenatal, perinatal ve postnatal gelişimi (doğum öncesi, sırası ve sonrasındaki komplikasyonlar, doğum gebelik haftası, doğum kilosu, anne sütü alma süresi vb.) ve çocuğun gelişimsel dönüm noktaları (ilk anlamlı kelimeyi söyleme, yürüme, cümle kurma ve tuvalet eğitimi) detaylı olarak değerlendirilmiştir.

3.4.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) (Ek-3)

ÇDŞG-ŞY-T, DSM-5 tanı kriterlerine dayalı olarak 6-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerde hem geçmişteki hem de mevcut psikopatolojileri taramak amacıyla geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Çocukların yanı sıra, aileleriyle de yapılan görüşmeler sayesinde semptomların daha geniş bir perspektifte ele alınması sağlanır. Eğer bu görüşmelerden elde edilen bilgiler arasında bir uyumsuzluk varsa klinisyen durumu kendi klinik deneyimi ve uzmanlığı doğrultusunda değerlendirir ve puanlandırır. Çizelge demografik bilgiler ve önceki psikiyatrik başvuru ile tedavi süreçlerini içeren birinci bölüm, psikopatolojileri tarayan ikinci bölüm ve her psikopatoloji için ayrıntılı değerlendirme sağlayan ek soruların bulunduğu üçüncü bölüm olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır.

ÇDŞG-ŞY-T temelini Endicott ve Spitzer'in 1978 yılında yetişkinler için geliştirdiği Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi' den (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - SADS) alır. 1985 yılında Chambers ve ekibi bu çizelgeyi çocuklara uyarlamış ve çocuk ruh sağlığı alanında kullanılabilir hale getirmiştir (353). 1997 yılında Kaufman ve ekibi bu çizelgeyi DSM-III ve DSM-IV tanı kriterlerine göre düzenlemiş ardından 2013 yılında DSM-5'e geçişle birlikte çizelge 2016 yılında Kaufman ve arkadaşları tarafından yeni tanı ölçütleriyle uyumlu hale getirilmiştir (354,355). Çizelgenin DSM-III ve DSM-IV kriterlerini içeren versiyonun Türkçe'ye uyarlanması ve geçerlilik-güvenirlilik çalışması 2004 yılında Gökler ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (356). 2019 yılında DSM-5'e göre güncellenen son versiyonunun Türkçe geçerlik güvenirlilik çalışması Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (353).

3.4.3. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK) (Ek-4)

Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK) ailelerin çocuklarında dikkat eksikliği, hiperaktivite ve diğer davranış sorunlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Yirmi yedi maddeden oluşur ve dört ana boyutta değerlendirme yapmaktadır: Karşı Olma Karşı Gelme Davranışı, Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik, Hiperaktivite ve DEHB İndeksi. Ölçekteki her maddede çocuğun bu davranışları ne

sıklıkla gösterdiklerine göre puanlanır. Her bir madde dörtlü Likert skalasında “hiçbir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla 0'dan 3'e kadar puanlandığı bir derecelendirme sistemine sahiptir. CADÖ-YK'nın ülkemizdeki geçerlik güvenirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup alt ölçekleri için hesaplanan Cronbach alfa değerleri 0,73 ile 0,86 arasında değişmektedir (357).

3.4.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28) (Ek-5)

Çocuklardaki dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranış sorunlarını öğretmen değerlendirmelerine dayanarak ölçen toplam 28 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçek beş ana boyutta değerlendirme yapmaktadır: Karşı Olma Karşı Gelme Davranışı, Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik, Hiperaktivite, DEHB Dikkatsizlik İndeksi ve DEHB Hiperaktivite İndeksi. Her bir madde dörtlü Likert skalasında 'hiçbir zaman', 'nadiren', 'sıklıkla' ve 'her zaman' seçenekleriyle, 0'dan 3'e kadar puanlanır. CÖDÖ-28'in ülkemizdeki geçerlik güvenirlik çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Cronbach'ın alfa katsayısı 0.95 ile yüksek düzeyde güvenirlik göstermiştir (358).

3.4.5. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R)

Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WISC) 1949 yılında David Wechsler tarafından geliştirilen 6-16 yaş aralığındaki çocukların zihinsel becerilerini değerlendirmek için kullanılan kapsamlı bir zekâ testidir. Ölçek 1974 yılında revize edilerek WISC-R adını almıştır (359). WISC-R çeşitli zihinsel yetileri değerlendiren ve soruların zorluk düzeyinin giderek arttığı 12 alt ve 2 yardımcı ek testten tasarlanmıştır. WISC-R testinde üç temel puan bulunmaktadır. Sözel IQ (Intelligence Quotient) puanı çocuğun dil becerileri, sözel akıl yürütme ve genel bilgi düzeyini ölçer. Performans IQ puanı görsel-uzamsal beceriler, problem çözme ve soyut düşünme yeteneklerini değerlendirir. Toplam IQ puanı ise sözel ve performans puanlarının birleşiminden elde edilen genel zekâ seviyesini gösterir. Bu üç puan çocuğun bilişsel yeteneklerinin farklı yönlerini anlamak ve genel zekâ düzeyini değerlendirmek için kullanılır (360). WISC-R'nin ülkemizdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması Savaşır ve Şahin tarafından yapılmıştır (361).

3.5. Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-8 ve Galektin-9 Düzeylerinin Ölçümü

3.5.1. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

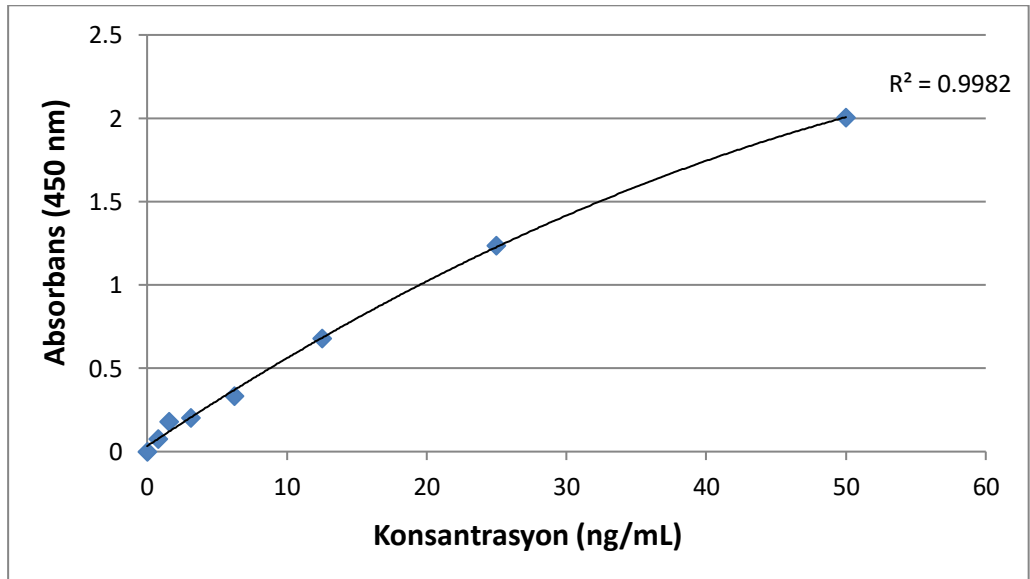
Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocuklardan onam formu eşliğinde alınan venöz kan örnekleri 5 mL'lik separatör jelli biyokimya tüpüne konulmuş, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlanmıştır. Ardından tüpler 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiş (Eppendorf Centrifuge 5810) ve santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarılmıştır. Serum örnekleri çalışılncaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma günü -80°C'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilerek çözünmeleri sağlanmış ve çözölen örnekler vortekslenerek homojen hale getirilmiştir. Tüm örnekler çalışma verilerinden, olgu ve kontrol gruplarından habersiz bir araştırmacı tarafından eş zamanlı olarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçölmüştür.

3.5.2. Serum Galektin-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki galektin-1 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Reed Biotech Ltd., Cat No: RE1588H, Whuan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Galektin-1 standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 100'er µL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara da 100'er µL örnek ilave edildi ve ELISA pleyti 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda (ShellLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, kit prosedürüne göre hazırlanan yıkama tamponuyla mikrolept yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 3 kez yıkandı.
- ELISA pleytinin her bir kuyucuğuna 100'er µL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edilerek 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

- Sürenin dolmasının ardından pleyt, mikropleyt yıkayıcısı aracılığıyla 3 kez yıkandı.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 100'şer μL streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C 'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C 'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Bio-Rad, iMark, Tokyo, Japan) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 3**). Örneklerdeki galektin-1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L birimi ile verildi. [Not: Elde edilen veriler değerlendirilirken, kullanılan kitin katalog CV değerleri (Intra Assay CV< %7 ve Inter-Assay CV< %7) dikkate alınmıştır.]



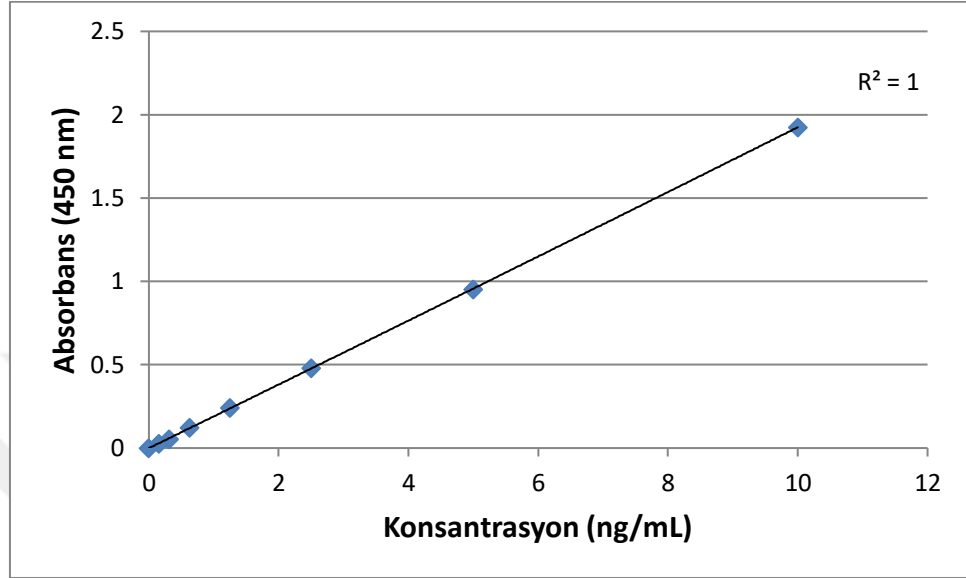
Grafik 1. Galektin-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.5.3. Serum Galektin-3 Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki galektin-3 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Reed Biotech Ltd., Cat No: RE1857H, Whuan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Galektin-3 standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 100'er µL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara da 100'er µL örnek ilave edildi ve ELISA pleyti 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda (ShellLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, kit prosedürüne göre hazırlanan yıkama tamponuyla mikrolept yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 3 kez yıkandı.
- ELISA pleytinin her bir kuyucuğuna 100'er µL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edilerek 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Sürenin dolmasının ardından pleyt, mikrolept yıkayıcısı aracılığıyla 3 kez yıkandı.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 100'şer µL streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er µL eklendi ve 37°C'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbansları mikrolept okuyucu spektrofotometrede (Bio-Rad, iMark, Tokyo, Japan) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 4**). Örneklerdeki galektin-3

seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L birimi ile verildi. [Not: Elde edilen veriler değerlendirilirken, kullanılan kitin katalog CV değerleri (Intra Assay CV< %7 ve Inter-Assay CV< %7) dikkate alınmıştır.]



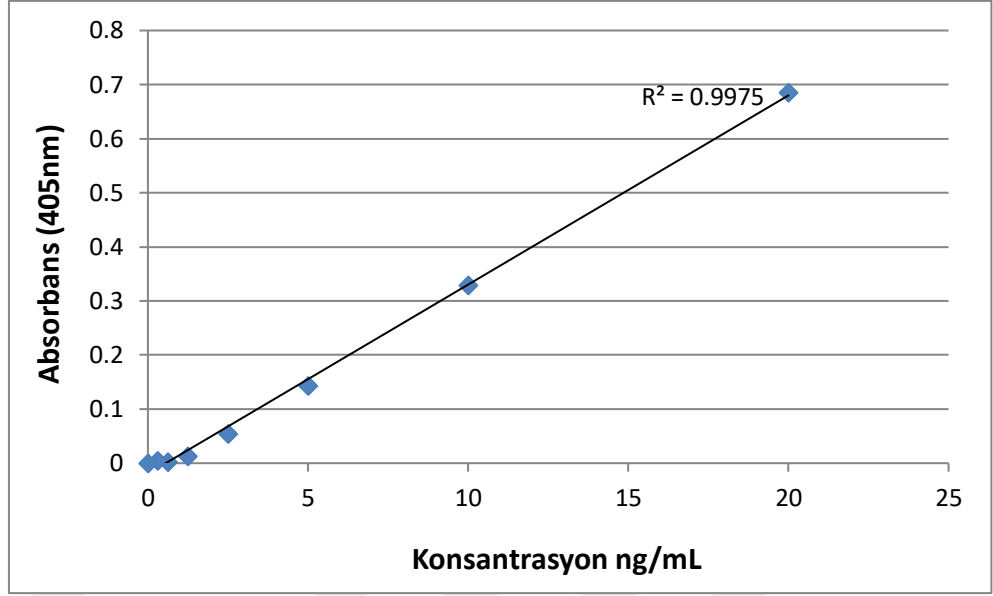
Grafik 2. Galektin-3 ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.5.4. Serum Galektin-8 Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki galektin-8 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Reed Biotech Ltd., Cat No: RE1594H, Whuan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Galektin-8 standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 100'er µL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara da 100'er µL örnek ilave edildi ve ELISA pleyti 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda (Shellab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, kit prosedürüne göre hazırlanan yıkama tamponuyla mikropleyt yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 3 kez yıkandı.

- ELISA pleytinin her bir kuyucuğuna 100'er μL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edilerek 37°C 'ye ayarlı çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Sürenin dolmasının ardından pleyt, mikropleyt yıkayıcısı aracılığıyla 3 kez yıkandı.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 100'şer μL streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C 'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C 'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Bio-Rad, iMark, Tokyo, Japan) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 5**). Örneklerdeki galektin-8 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L birimi ile verildi. [Not: Elde edilen veriler değerlendirilirken, kullanılan kitin katalog CV değerleri (Intra Assay CV< %7 ve Inter-Assay CV< %7) dikkate alınmıştır.]



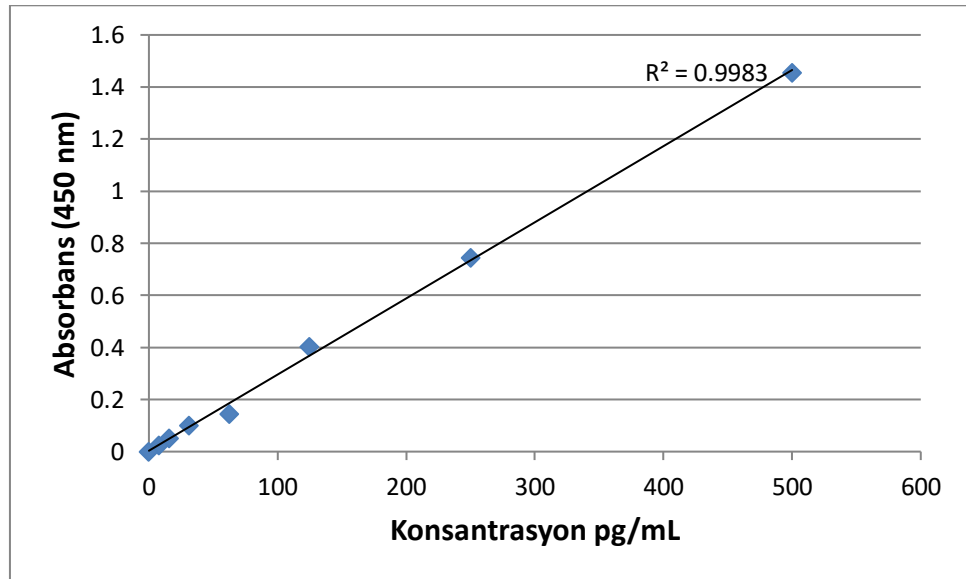
Grafik 3. galektin-8 ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.5.5. Serum Galektin-9 Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki galektin-9 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Reed Biotech Ltd., Cat No: RE1596H, Whuan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Galektin-9 standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 100'er µL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara da 100'er µL örnek ilave edildi ve ELISA pleyti 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda (ShellLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, kit prosedürüne göre hazırlanan yıkama tamponuyla mikrolept yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 3 kez yıkandı.
- ELISA pleytinin her bir kuyucuğuna 100'er µL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edilerek 37°C'ye ayarlı çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

- Sürenin dolmasının ardından pleyt, mikropleyt yıkayıcısı aracılığıyla 3 kez yıkandı.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 100'şer μL streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C 'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonun ardından pleyt, yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C 'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Bio-Rad, iMark, Tokyo, Japan) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 6**). Örneklerdeki galektin-9 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L birimi ile verildi. [Not: Elde edilen veriler değerlendirilirken, kullanılan kitin katalog CV değerleri (Intra Assay CV< %7 ve Inter-Assay CV< %7) dikkate alınmıştır.]



Grafik 4. Galektin-9 ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.6. Veri Analizi

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 22.0 yazılımı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, Armonk, NY: IBM Corp) ile analiz edilmiştir. Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri ile ifade edilmiştir. DEHB ve kontrol gruplarındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher Exact testi veya Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki sürekli veya sıralı değişkenler normal dağılım sağlandığında Bağımsız Örneklem t testi ile normal dağılım sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Sürekli değişkenler arasında doğrusal bir ilişki bulunmadığından değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman Korelasyon analizi uygulanmıştır. İlişkiler korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirilmiş olup, $r < 0,20$ ise ilişkisiz veya çok zayıf ilişki, $0,20 < r < 0,39$ arasında ise zayıf, $0,40 < r < 0,59$ arasında ise orta, $0,60 < r < 0,79$ arasında ise yüksek ve $r > 0,80$ ise çok yüksek düzeyde ilişki olduğu kabul edilmiştir.

Ölçümlerin DEHB tanılı ve sağlıklı çocuklar üzerindeki ayırt edici gücü Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,90-1,00 arasında ise güçlü, 0,80-0,89 arasında orta-üst, 0,70-0,79 arasında orta, 0,60-0,69 arasında zayıf ve 0,50-0,59 arasında ise çok zayıf olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmış olup $p < 0,05$ durumunda anlamlı farklılık veya ilişki olduğu, $p > 0,05$ durumunda ise anlamlı bir farklılık veya ilişki olmadığı belirtilmiştir.

3.7. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Onayı

Araştırma için etik onay 14.12.2023 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/217 protokol numarasıyla alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen katılımcılara ve ebeveynlerine değerlendirme ölçekleri uygulanmadan ve kan örnekleri alınmadan önce çalışma hakkında hem sözlü hem de yazılı bilgilendirme yapılmış ve ardından araştırmaya katılım için çocuğun sözlü, ebeveyninin yazılı onamı alınmıştır. Ayrıca bu araştırma Karadeniz Teknik

Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2024-11126 proje kodu ile desteklenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

4.1.1. Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler

DEHB grubunu 45 (35 erkek, 10 kız) ve kontrol grubunu ise 40 olgu (30 erkek, 10 kız) oluşturmuştur. DEHB grubunun yaş ortalaması $8,24 \pm 2,17$, kontrol grubunun ise $8,19 \pm 2,03$ olup iki grup arasında cinsiyet dağılımı ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,999$, $p = 0,964$). Katılımcıların VKİ değerleri vücut ağırlıklarının (kilogram cinsinden) boy uzunluklarının (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplanmış ve VKİ açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,168$). Ayrıca her iki grupta da çocukların çoğunluğunun ailenin ilk çocuğu olduğu tespit edilmiştir. DEHB grubundaki çocukların %40'ı, kontrol grubundaki çocukların ise %45'i ailenin birinci çocuğu olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,897$).

İki grup zekâ puanları açısından karşılaştırıldığında WISC-R sözel puanları için gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilirken ($p = 0,0001$) performans ve toplam puanlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,698$, $p = 0,066$).

DEHB görünümleri açısından yapılan klinik değerlendirmede DEHB grubunun %75,56'sının bileşik görünüm (DEHB-B), %15,56'nın dikkat eksikliği baskın görünüm (DEHB-DE) ve %8,89'unun hiperaktivite/dürtüsellik baskın görünümde (DEHB-HA) olduğu saptanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2. DEHB ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı ve klinik özellikler

	DEHB	Kontrol		
	Ort.±ss	Ort.±ss	İstatistik	p
	n (%)	n (%)		
Yaş	$8,24 \pm 2,17$	$8,19 \pm 2,03$	Z=0	>0,999
Cinsiyet				

Erkek	35 (77,78)	30 (75)		
Kız	10 (22,23)	10 (25)	$\chi^2 = 0,002$	0,964
VKİ persentil değeri	61,94±26,98	55,80±23,98	Z=1,3	0,168
Kardeş Sayısı				
0	13 (28,89)	2 (5)		
1	8 (17,78)	15 (37,5)		
2	24 (53,34)	21 (52,5)	11,9	0,004^b
≥ 3	0 (0)	2 (5)		
Kaçıncı Çocuk				
1.	18 (40)	18 (45)		
2.	16 (35,56)	13 (32,5)	0,217	0,897 ^b
≥ 3.	11 (24,45)	9 (22,5)		
WISC-R Zekâ Testi				
Sözel	94,98±10,04	103,43±11,6	t=-3,5	0,001
Performans	107,49±13,6	106,38±12,64	t=0,391	0,698
Total	100,56±10,65	104,9±10,78	t=-1,8	0,066
DEHB Tipleri				
DEHB-DE	7 (15,56)			
DEHB-HA	4 (8,89)			
DEHB-B	34 (75,56)			

t=t testi, Z=Mann Whitney U testi, χ^2 =Ki Kare testi, ^b Fisher Freeman Halton testi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.1.2. Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri ve Aileye ait

Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya katılan annelerin sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; DEHB grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalaması 35,62±6,33 yıl, kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması 38,70±6,27 yıl olup gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,054). DEHB grubu annelerinin %42,23'ü ilköğretim, %46,67'si lise ve %11,12'si üniversite mezunu; kontrol grubu annelerinin %22,5'i ilköğretim, %35'i lise, %42,5'i ise üniversite mezunu olduğu ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,004). DEHB grubundaki annelerin

mesleği, tıbbi ve ruhsal hastalık öyküsüne sahip olması açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,424$, $p=0,786$, $p=0,661$). (Tablo 3)

Tablo 3. Anneye ilişkin sosyodemografik veriler

	DEHB	Kontrol		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Yaş	35,62±6,33	38,70±6,27	Z=-2,25	0,054
Eğitim				
İlköğretim	19(42,23)	9(22,5)		
Lise	21 (46,67)	14 (35)	11,6	0,004^b
Üniversite	5 (11,12)	17 (42,5)		
Meslek				
Ev Hanımı	26 (57,78)	22 (55)		
İşçi	10 (22,23)	5 (12,5)		
Memur	6 (13,34)	9 (22,5)	3,8	0,424 ^b
Serbest Meslek	2 (4,45)	4 (10)		
Emekli	1 (2,23)	0 (0)		
Tıbbi Hastalık				
Yok	37 (82,23)	31 (77,5)		
Var	8 (17,78)	9 (22,5)	0,07	0,786
Ruhsal Hastalık				
Yok	38 (84,45)	36 (90)		
Var	7 (15,56)	4 (10)	-	0,661 ^a

Z=Mann Whitney U testi, χ^2 =Ki Kare testi, ^a Fisher Exact Test, ^b Fisher Freeman Halton testi

Çalışmaya katılan babaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; DEHB grubundaki çocukların babalarının yaş ortalaması 40,40±6,18 yıl, kontrol grubundaki babaların yaş ortalaması 42,0±6,56 yıl olup gruplar arasında anlamlı

farklılık yoktur ($p= 0,209$). DEHB grubu babalarının %42.23'ünün ilköğretim, %40'ının lise, %15,56'sının üniversite mezunu; kontrol grubu babalarının %45'inin lise, %45'inin üniversite, %10'unun ilkokul mezunu olduğu görülmüştür. DEHB grubundaki babalarda tıbbi hastalık öyküsünün kontrol grubundaki babalara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Eğitim düzeyi ve tıbbi hastalık öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,0001$, $p=0,025$). Gruplar arası baba meslekleri ve ruhsal hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,056$, $p>0.999$). (Tablo 4)

Tablo 4. Babaya ilişkin sosyodemografik veriler

	DEHB	Kontrol		
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Yaş	40,40 $\pm$ 6,18	42,0 $\pm$ 6,56	Z=-1,26	0,209
Eğitim				
Okuryazar Değil	1 (2,23)	0 (0)		
İlköğretim	19 (42,23)	4 (10)	15,6	0,0001 ^b
Lise	18 (40)	18 (45)		
Üniversite	7 (15,56)	18 (45)		
Meslek				
Çalışmıyor	4 (8,89)	1 (2,5)		
İşçi	22 (48,89)	12 (30)		
Memur	3 (6,67)	11 (27,5)	9,1	0,056 ^b
Serbest Meslek	13 (28,89)	14 (35)		
Emekli	3 (6,67)	2 (5)		
Tıbbi Hastalık				
Yok	32 (71,12)	37 (92,5)	-	0,025 ^a
Var	13 (28,89)	3 (7,5)		
Ruhsal Hastalık				
Yok	42 (93,34)	38 (95)	-	>0.999 ^a
Var	3 (6,67)	2 (5)		

Z=Mann Whitney U testi, χ^2 =Ki Kare testi, ^a Fisher Exact Test, ^b Fisher Freeman Halton testi

Her iki grubun aile yapısı çoğunlukla çekirdek aile tipinde olmakla birlikte DEHB grubunda parçalanmış (%17,78) ve geniş aile (%20) oranları kontrol grubundan yüksek olduğu gözlenmiş olup aile tipleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (p= 0,0001). Ebeveynlerin birliktelik ve aylık toplam gelir durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,163 p=0.082). (Tablo 5)

Tablo 5. Aileye ait özelliklerin karşılaştırılması

		DEHB	Kontrol	χ^2	p
		Ortalama±SS	Ortalama±SS		
		n (%)	n (%)		
Aile Tipi					
	Çekirdek	28 (62,23)	38 (95)	13,1	0,001^b
	Geniş	9 (20)	1 (2,5)		
	Parçalanmış aile	8 (17,78)	1 (2,5)		
Anne Baba Birliktelik					
	Birlikte	38 (84,45)	38 (95)	-	0,163 ^a
	Boşanmış	7 (15,56)	2 (5)		
Aylık Toplam Gelir					
	Gelir giderden az	9 (20)	2 (5)	5,01	0,082 ^b
	Gelir gidere denk	13 (28,89)	11 (27,5)		
	Gelir giderden fazla	23 (51,12)	27 (67,5)		

χ^2 =Ki Kare testi, ^a Fisher Exact Test, ^b Fisher Freeman Halton testi

4.1.3. Prenatal ve Gelişimsel Özellikler

Katılımcıların gebelik ve doğum öyküleri incelendiğinde gebelik döneminde annelerin herhangi bir tıbbi ya da ruhsal problem yaşama oranlarının gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği belirlenmiştir (p= 0,414, p= 0,496). DEHB grubundaki çocukların annelerinin doğum yaptıkları yaş ortalaması 27,76±5,80, kontrol grubundaki çocukların annelerinin doğum yaşı ortalaması ise 30,58±5,63 olarak bulunmuştur. Annelerin doğum yaşları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,054). Benzer şekilde babaların doğum sırasındaki yaş ortalamaları açısından da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,381).

Katılımcıların doğum kiloları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.999$). Her iki grupta da sezaryen ile doğum oranlarının normal vajinal doğuma kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,646$). Her iki gruptaki çocukların büyük oranda zamanında doğmasına rağmen DEHB grubunda preterm ve postterm doğumların daha sık görüldüğü ve gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,036$). Postnatal dönemde küvöz bakımı gereksinimi açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,729$). (Tablo 6)

Tablo 6. Prenatal özellikler

		DEHB	Kontrol		
		Ort.±ss	Ort.±ss	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
Anne Baba Akrabalık					
	Yok	37(82,2)	36(90)	0,512	0,474
	Var	8(17,8)	4(10)		
Doğumda Anne Yaşı					
		27,76±5,80	30,58±5,63	Z=-2,46	0,054
Doğumda Baba Yaşı					
		32,49±5,59	33,43±5,84	Z=-0,88	0,381
Gebelik Döneminde Tıbbi Problem					
	Yok	43(95,56)	36(90)	-	0,414 ^a
	Var	2(4,45)	4(10)		
Gebelik Döneminde Ruhsal Problem					
	Yok	43 (95,56)	40 (100)	-	0,496 ^a
	Var	2 (4,45)	0 (0)		
Küvözde Kalma					
	Yok	41 (91,12)	35 (87,5)	-	0,729 ^a
	Var	4 (8,89)	5 (12,5)		
Doğum Zamanı					

	Term	36 (80)	39 (97,5)		
	Preterm	7 (15,56)	1 (2,5)	5,86	0,036^b
	Postterm	2 (4,45)	0 (0)		
Doğum Kilosu (gr)					
	<1500	0	0		
	1500-2500	2 (4,45)	2 (5)	-	>0.999 ^a
	>2500	43 (95,56)	38 (95)		
Doğum Şekli					
	NVY	19 (42,23)	14 (35)		
	C/S	26 (57,78)	26 (65)	0,211	0,646

Z=Mann Whitney U testi, χ^2 =Ki Kare testi, ^a Fisher Exact test, ^b Fisher Freeman Halton testi

Gelişimsel özellikler açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anne sütü alma süresi, desteksiz oturma, yürüme, tek kelime söyleme, cümle kurmaya başlama ve tuvalet eğitimi tamamlama yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,522; p=0,261; p=0,798; p=0,664; p=0,651; p=0,196). (Tablo 7)

Tablo 7. Gelişimsel özellikler

	DEHB	Kontrol		
	Ort.±ss	Ort.±ss	Z	p
Anne Sütü Alma (ay)	17,44±10,27	18,55±10,14	-0,64	0,522
Desteksiz Oturma (ay)	6,36±0,77	6,25±0,93	1,12	0,261
Yürüme (ay)	12,29±2,02	12,28±2,31	0,26	0,798
İlk Kelimeler (ay)	12,22±2,21	12,03±2,11	0,44	0,664
İlk Cümleler (ay)	20,31±4,43	20,95±5,43	-0,45	0,651
Tuvalet Eğitimi (ay)	29,49±8,70	31,63±8,06	-1,29	0,196

Z=Mann Whitney U testi

4.2. DEHB ve Kontrol Gruplarının Connors Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK) Puanlarının Karşılaştırılması

DEHB grubu ve kontrol grubunda aile tarafından doldurulan CADÖ-YK puanları karşılaştırılmıştır. Her bir alt ölçek ve toplam ölçek için DEHB grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek puan almıştır ($p=0,0001$). (Tablo 8)

Tablo 8. Grupların CADÖ-YK puanlarının karşılaştırılması

	DEHB	Kontrol	t	p
	Ort.±ss	Ort.±ss		
KG	9,89±4,30	3,38±2,47	8,6	0,0001
BP-D	11,22±4,65	2,25±2,52	11,2	0,0001
H	10,29±4,26	1,75±1,60	12,4	0,0001
DEHB-İndeksi	21,33±5,88	4,925±3,50	15,8	0,0001
Total	53,02±15,81	12,3±7,85	15,2	0,0001

t= t testi

4.3. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-8, Galektin-9 Düzeyleri

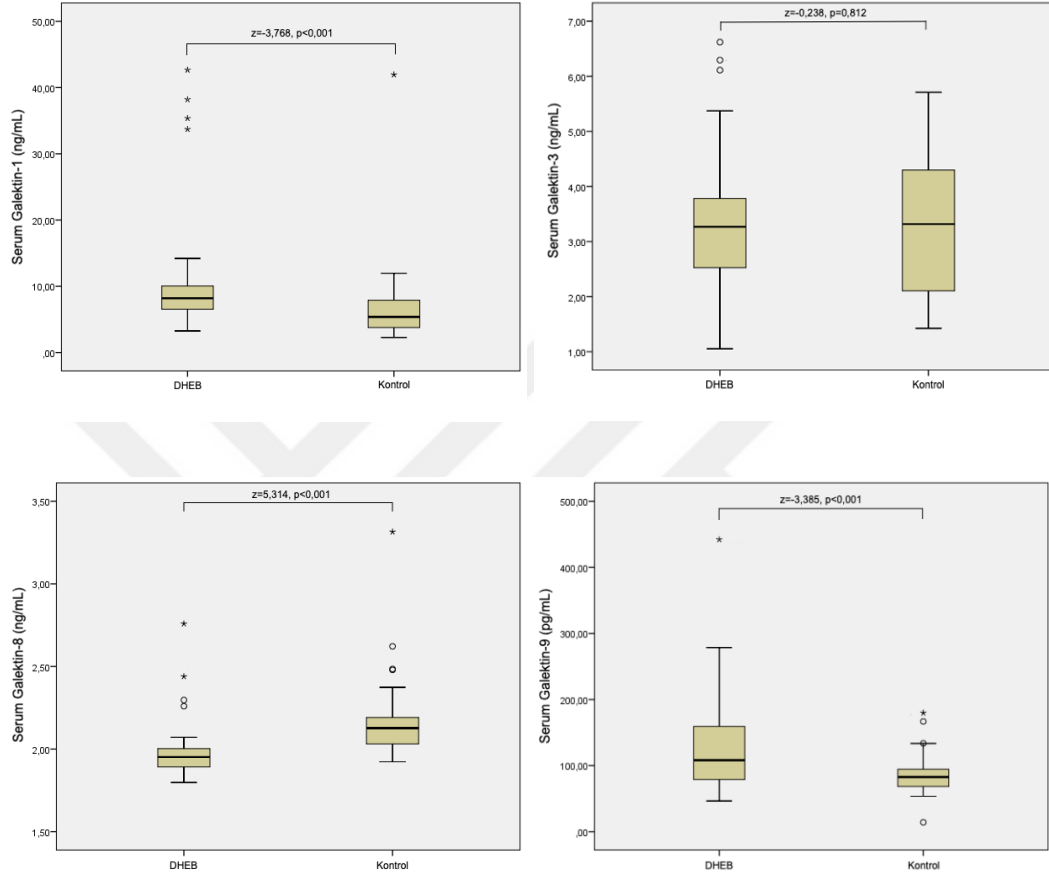
Serum galektin-1, galektin-3, galektin-8, galektin-9 düzeyleri karşılaştırıldığında DEHB grubunda kontrol grubuna göre galektin-1, galektin-9 serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0,001$; $p < 0,001$), galektin-8 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Ancak galektin-3 serum düzeyi açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0,812$). (Tablo 9 ve Şekil 1)

Tablo 9. DEHB ve kontrol grubunun serum galektin-1, galektin-3, galektin-8, galektin-9 düzeyleri

	DEHB	Kontrol	Z	p
	Ort.±ss	Ort.±ss		
Galektin-1	10,71±8,88	6,80±6,24	3,768	< 0,001

Galektin-3	3,38±1,22	3,36±1,26	-0,238	0,812
Galektin-8	1,99±0,17	2,16±0,24	-5,314	< 0,001
Galektin-9	130,31±73,57	86,20±29,83	3,385	< 0,001

Z=Mann Whitney U testi



Şekil 1. DEHB ve kontrol grubunun serum galektin-1, galektin-3, galektin-8, galektin-9 düzeyleri

Çalışmadaki DEHB grubunun serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeyleri arasındaki ilişkilere bakılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. DEHB grubunda serum galektin düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler

		Galektin-1 (ng/mL)	Galektin-3 (ng/mL)	Galektin-8 (ng/mL)	Galektin-9 (pg/mL)
Galektin-1	r		0,152	-0,015	0,142
(ng/mL)	p		0,317	0,923	0,352
Galektin-3	r	0,152		-0,059	0,163
(ng/mL)	p	0,317		0,699	0,285
Galektin-8	r	-0,015	-0,059		0,093
(ng/mL)	p	0,923	0,699		0,542
Galektin-9	r	0,142	0,163	0,093	
(pg/mL)	p	0,352	0,285	0,542	

Spearman korelasyonu

4.4. DEHB Grubunda Galektin Düzeylerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerle İlişkisi

4.4.1. Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi

DEHB grubunda galektin-9 değerleri ile VKİ persentil değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (p=0,026). Yaş ile galektin değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir. (Tablo 11)

Tablo 11. Sosyodemografik verilerin serum galektin düzeyleriyle korelasyon analizi

		Galektin-1 (ng/mL)	Galektin-3 (ng/mL)	Galektin-8 (ng/mL)	Galektin-9 (pg/mL)
Değişkenler					
Yaş	r	-0,194	-0,036	-0,211	-0,161
	p	0,203	0,815	0,164	0,292
VKİ persentil değeri	r	0,016	-0,08	0,132	0,332
	p	0,915	0,601	0,387	0,026

Spearman korelasyonu, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.4.2. Klinik Özelliklerle İlişkisi

Galektin-9 değerleri ile CADÖ-YK ölçeğinin KG alt ölçek puanı ve DEHB-İndeksi alt ölçek puanı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon, BP-D alt ölçek puanı ve CADÖ-YK ölçeğinin toplam puanı arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,008$, $p=0,032$, $p=0,005$, $p=0,007$). Buna karşılık galektin-9 değerleri ile CÖDÖ-28 ölçeği BP-D alt ölçek puanı ve DEHB-İnd-D alt ölçek puanı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,039$, $p=0,018$). Öte yandan galektin-9 değerleri ile CÖDÖ-28 ölçeği DEHB İndeksi-H alt ölçek puanı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,023$); ölçek puanı arttıkça galektin-9 değerleri azalmaktadır. Galektin-1, galektin-3 ve galektin-8 değerleri ile CADÖ-YK ve CÖDÖ-28 ölçeğinin alt boyut ve toplam ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmektedir.

Tablo 12. DEHB tanılı olguların serum galektin düzeylerinin CADÖ-YK ve CÖDÖ-28 toplam puan ve alt ölçekleriyle olan ilişkisinin araştırılması

Değişkenler		KG(CADÖ-YK)	BP-D(CADÖ-YK)	H (CADÖ-YK)	DEHB-İnd (CADÖ-YK)	Total (CADÖ-YK)	KG(CÖDÖ-28)	BP-D(CÖDÖ-28)	H(CÖDÖ-28)	DEHB-İnd-D (CÖDÖ-28)	DEHB-İnd-H (CÖDÖ-28)	Total (CÖDÖ-28)
Galektin-1	r	0,18	0,104	0,095	0,055	0,132	0,152	0,038	0,108	0,075	0,165	0,161
(ng/mL)	p	0,238	0,496	0,534	0,719	0,386	0,32	0,803	0,482	0,623	0,278	0,289
Galektin-3	r	0,132	0,297	0,142	0,034	0,185	0,211	0,055	0,118	0,017	0,222	0,158
(ng/mL)	p	0,387	0,058	0,351	0,826	0,223	0,164	0,719	0,44	0,91	0,143	0,301
Galektin-8	r	0,035	0,242	0,187	0,174	0,188	0,182	0,147	0,121	0,056	0,066	0,059
(ng/mL)	p	0,818	0,109	0,219	0,254	0,217	0,231	0,336	0,428	0,717	0,667	0,701
Galektin-9	r	-0,392	0,412	0,253	-0,321	0,399	0,015	0,309	0,287	0,353	0,338	0,02
(pg/mL)	p	0,008	0,005	0,093	0,032	0,007	0,924	0,039	0,056	0,018	0,023	0,895

Spearman korelasyonu, CADÖ-YK: *Conners Anababa Dereceleme Ölçeği*; KG: *Karşı Gelme Alt Ölçeği*, BP-D: *Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik Alt Ölçeği*, H: *Hiperaktivite Alt Ölçeği*, DEHB-İnd: *DEHB İndeksi Alt Ölçeği*, Total ölçek puanı: *Total*, CÖDÖ-28: *Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği*; KG: *Karşı Gelme Alt Ölçeği*, BP-D: *Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik Alt*

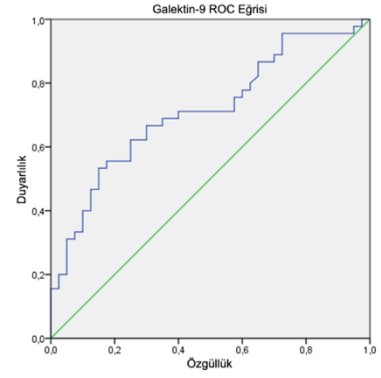
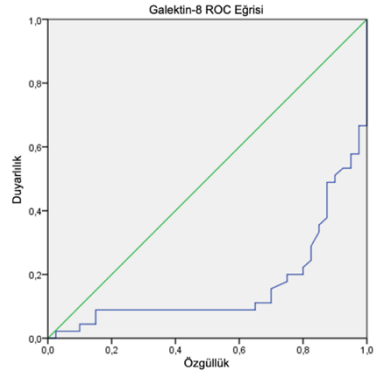
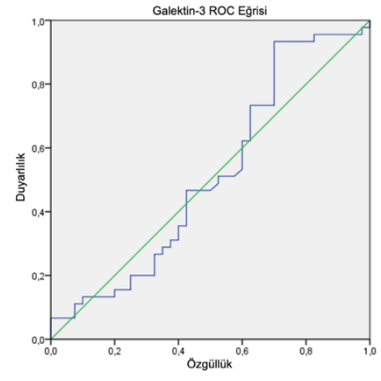
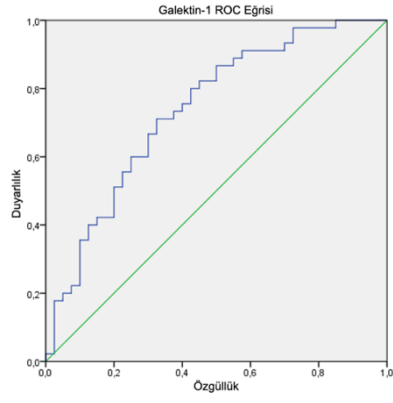
4.5. DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede Galektin Düzeylerinin ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

Galektin-1 değerleri için ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alanın anlamlı olduğu görülmektedir ($p = 0,0001$). Galektin-1 değeri için kesme noktasının 7,15 olduğu belirlenmiştir. Galektin-1 değerinin 7,15'in üzerine çıkma oranı arttıkça hasta olma olasılığı 4,154 kat artmaktadır. Bu kesme noktasına göre duyarlılık %66,7 (hasta olan bireyleri doğru tanımlama oranı) ve özgüllük %67,5 (sağlıklı olan bireyleri doğru tanımlama oranı) olarak hesaplanmıştır. Galektin-9 değerleri için ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alanın anlamlı olduğu görülmektedir ($p = 0,001$). Galektin-9 değeri için kesme noktasının 88,86 olduğu belirlenmiştir. Bu kesme noktasına göre duyarlılık %66,7, özgüllük %67,5 olarak hesaplanmıştır. Galektin-9 değerinin 88,86'nın üzerine çıkma oranı arttıkça hasta olma olasılığı 4,154 kat artmaktadır. Galektin-3 ve galektin-8 değerleri için ROC analizinde eğri altında kalan alanın anlamlı büyüklükte olmaması nedeniyle sonuçlar yorumlanamamıştır ($p = 0,812$, $p = 0,621$). (Tablo 13 ve Şekil 2)

Tablo 13. Serum galektin düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Değişken	Eğri Altında		UC		Kesme		Duyarlılık	Özgüllük	OR	Alt	Üst
	Kalan	p	Alt	Üst	Nokta	sı				sınır	Sınır
Galektin-1	0,738	0,0001	0,632	0,844	7,15		%66,70	%67,50	4,154	1,678	10,28
Galektin-3	0,515	0,812	0,388	0,642	-	-	-	-	-	-	-
Galektin-8	0,165	0,621	0,075	0,254	-	-	-	-	-	-	-
Galektin-9	0,714	0,001	0,604	0,823	88,86		%66,70	%67,50	4,154	1,678	10,28

ROC Analizi



Şekil 2. Serum galektin düzeylerinin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ilaç tedavisi kullanmayan ve herhangi bir komorbiditesi olmayan 6-12 yaş arası DEHB'li çocuklar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu serum galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 düzeyleri açısından karşılaştırılması ve galektin düzeylerinin DEHB tanılı çocuklarda DEHB belirti şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. DEHB tanılı çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum galektin-1 ve galektin-9 düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek, galektin-8 düzeyinin ise anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın galektin-3 düzeyi açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde galektin-1 serum düzeyleri ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar olmasına rağmen serum galektin-1 düzeyi ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Galektin-1'in MSS'de homeostazı modüle eden, nöral proteksiyon ve rejenerasyonu destekleyen önemli rolleri olması ve öncelikle OSB ve ÖÖB gibi nörogelişimsel bozukluklar ile şizofreni, bipolar bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında galektin-1'in DEHB ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

2023 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 2-12 yaş arasındaki 42 OSB'li çocuğun, bu çocukların 2-12 yaş arasındaki sağlıklı kardeşlerinin ve yaş ve cinsiyet açısından olgu grubuyla eşleştirilmiş 42 sağlıklı kontrolün serum galektin-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada OSB grubunda serum galektin-1 seviyelerinin her iki kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış ve galektin-1'in OSB patogenezinde olası bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (345). Tanır ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ÖÖB'de nöroinflamasyonun rolü araştırılmış ve ÖÖB'li çocuklarda galektin-1 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada olgu grubunda serum galektin-1 düzeyinin yükselmesinin öğrenmeyi artırmak için telafi edici bir yanıt olabileceği öne sürülmüştür (346). Nörogelişimsel bozuklukların sıkça bir arada görülmesi, bu bozuklukların yüksek düzeyde kalıtsallık göstermesi, ortak genetik bölgelerin bulunması ve inflamasyonun bu hastalıkların gelişiminde önemli bir risk

faktörü olarak kabul edilmesi, sağlıklı kontrollere göre olgu grubunda anlamlı düzeyde farklı serum galektin-1 düzeylerinin bulunması bu bozuklukların patofizyolojisinde galektin-1'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir (362). Bu bilgilere dayanarak artmış galektin-1 seviyeleri sinaptogenez ve nörogenezi etkileyerek DEHB patogenezinde rol oynuyor olabilir. Bu bağlamda galektin-1 düzeyindeki artış sinaptik plastisitenin düzenlenmesi ve nöronal gelişim süreçlerinin iyileştirilmesi açısından potansiyel bir hedef olabilir. Dolayısıyla galektin-1'in klinik tanı ve tedavi süreçlerinde değerlendirilmesi nörogelişimsel bozuklukların daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesi için yeni yaklaşımlar sunabilir.

Sakaguchi ve arkadaşlarının galektin-1'in öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerini incelediği hayvan deneyleri çalışmasında galektin-1 geni çıkarılan farelerde uzamsal öğrenme ve hafızada bozulmalar gözlemlenirken motor ve duysal becerilerin bozulmadan kaldığı bildirilmiştir (348). Öte yandan Sartim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada galektin-1 eksikliği olan farelerin PFK'larında beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (349). BDNF dopaminerjik ve serotoninerjik sistemlerin yanı sıra nöron gelişiminde de rol oynar (363,364). MSS'de BDNF aktiviteye bağlı nöronal plastisiteyi ve sinaptik proliferasyonu düzenlerken öğrenme ve çevresel değişimlere uyum sağlama süreçlerini de kolaylaştırır (365,366). BDNF eksikliği ise öğrenme zorlukları, saldırganlık ve hiperaktivite gibi belirtilere yol açabilir (367). Sakaguchi ve Sartim'in çalışmalarında galektin-1 eksikliğinin BDNF seviyelerinde azalmaya neden olduğu ve bunun öğrenme ile davranışsal işlevler üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu dikkate alındığında DEHB'li bireylerde görülen yüksek galektin-1 seviyelerinin nöroinflamatuvar süreçlerin etkisini dengelemeye yönelik bir adaptif yanıt olabileceği öne sürülebilir. Bu durum galektin-1'in BDNF seviyelerini düzenleyerek nöronal plastisiteyi destekleme ve dolayısıyla öğrenme ile dikkat süreçlerini iyileştirme potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışma psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda galektin-1 ekspresyonunun değiştiğini ve bunun nöroinflamasyon ve nörorejenerasyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Starossom ve arkadaşlarının çalışmasında yeni doğmuş farelerin beyinlerinden izole edilmiş mikrogial hücreler farklı koşullar altında (LPS, IFN-g, IL-4 gibi inflamatuvar uyarıcılarla) in vitro olarak kültürlenmiş ve galektin-1'in bu hücreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada galektin-1'in p38 mitojenle aktive olan

protein kinaz (p38-MAPK), nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve siklik AMP tepki elemanı bağlayıcı proteini (CREB) sinyal yollarını modüle ettiği ve bu yolla mikrogliyal aktivasyonu düzenlediği saptanmıştır. Ayrıca galektin-1'in indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sinyalleri baskıladığı böylece klasik olarak aktive edilen M1 mikrogliyanın infiltrasyonunu ve migrasyonunu inhibe ederek M2 mikrogliyal fenotipine geçişi desteklediği tespit edilmiştir. Bu mekanizma ile galektin-1'in beyindeki inflamasyonu ve nörodejenerasyonu sınırladığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada otoimmün ensefalomyelit indüklenmiş farelerin rekombinant galektin-1 ile tedavisi sonucunda mikrogliyal deaktivasyon yoluyla hastalık şiddetinin hafifletildiği gözlemlenmiştir (368). Mahajan ve arkadaşları galektin-1 tedavisinin mikrogliada nitrik oksit (NO) ve arginaz dengesini yeniden düzenleyerek L-arginin yolunun modülasyonunu sağladığını, astrosit proliferasyonunu baskıladığını ve astrogliyozisi azalttığını bildirmiştir. Ayrıca aynı çalışmada galektin-1'in insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili nörobilişsel bozukluklarda olası bir rolü olabileceği gösterilmiştir (369). Reynolds ve arkadaşlarının çalışması ise galektin-1'in HIV nöropatogenesinde önemli bir işlev gördüğünü ve HIV-1 enfekte monosit türevi makrofajlarda nöroinflamasyonu azaltarak nöroprotektif etki sağladığını göstermiştir. Benzer şekilde Parikh ve arkadaşlarının araştırmasında galektin-1'in KBB remodellinginde rol oynadığı, KBB'nin bütünlüğünü sürdürmede önemli bir işlevi olan sıkı bağlantı proteinleri claudin-3, zonula, occludens-1 ve adezyon molekülü ICAM-1'in seviyelerini artırdığını ve bu sayede nöroprotektif bir etki gösterdiği belirtilmiştir (370). Bir diğer çalışmada ise amyotrofik lateral skleroz hayvan modelinde galektin-1 uygulamasının hastalık başlangıcında gecikme, spinal motor nöron rejenerasyonu ve motor semptomların iyileşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (371). Ayrıca galektin-1'in hasarlı nöronlardaki Neuropilin-1/PlexinA4 reseptör kompleksi ile etkileşime girerek omurilik yaralanması sonrasında akson rejenerasyonuna ve lokomotor iyileşmeye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (372). Literatürdeki bu önemli bulgular immün sistem hücrelerinin patolojik inflamatuvar süreçlere yanıt olarak galektin-1 üretimini artırarak homeostazı yeniden düzenlemeye çalıştığını göstermektedir. Bu doğrultuda araştırmamızda DEHB'li olgularda serum galektin-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunması kronik nöroinflamasyonun bir sonucu olarak galektin-1'in homeostazı sağlamak amacıyla

upregüle edilme girişimini yansıtır olabilir. Galektin-1'in anti-inflamatuar etkilerini destekleyen çok sayıda çalışma bulunurken kronik inflamasyonun galektin-1 düzeylerinde artışa neden olduğunu gösteren araştırmalar daha sınırlıdır (348). Hem literatürdeki klinik çalışmalar hem de bizim çalışmamız galektin-1 seviyelerindeki artışın mekanizmasını tam olarak aydınlatamasa da bu bulgular galektin-1'in DEHB ve benzeri nöroinflamatuvar durumlarda potansiyel bir biyobelirteç veya terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum galektin-3 düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Literatürde DEHB'de galektin-3 düzeylerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve mevcut araştırmaların bulguları tutarsızdır. Wu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada DEHB'li fare modelinde kontrol grubuna kıyasla PFK'daki galektin-3 seviyelerinin düşük olduğu aynı zamanda bu farelerin beyinlerinde rno-let-7d adlı mikroRNA'nın yüksek seviyelerde bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu mikroRNA'nın galektin-3 mRNA'sının 3' untranslated bölgesine bağlanarak galektin-3 seviyesini düşürdüğü ve galektin-3'ün tirozin hidroksilaz geninin ekspresyonunu düzenleyen cAMP yanıt elementi (CREB) ile etkileşime girerek dopamin üretiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar galektin-3 eksikliğinin dopamin üretimi ile ilgili mekanizmaları etkileyerek DEHB semptomlarına katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür (350). Aynı araştırma grubunun DEHB'li çocuklarda serum galektin-3 seviyelerini Western Blot yöntemiyle incelediği başka bir çalışmada 35 DEHB hastasının yalnızca 8'inde yüksek galektin-3 ekspresyonu tespit edilmişken 23'ünde ise düşük galektin-3 ekspresyonu gözlemlenmiştir. Ayrıca serum galektin-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ve bu durumun çocukların serum miRNA Let-7d seviyesindeki artışla ters orantılı olabileceği belirtilmiştir (351).

Işık ve arkadaşlarının yaşları 8-12 arasında değişen 35 DEHB'li çocuk üzerinde yaptığı çalışmada serum galektin-3 seviyelerinin yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir(9). Benzer şekilde Artık ve arkadaşlarının yaşları 5,2 ile 14,1 arasında değişen 34 DEHB'li çocuk ve 21 sağlıklı kontrol grubundan oluşan örneklemle yürüttüğü çalışmada DEHB'li çocukların serum galektin-3 seviyelerinin sağlıklı çocuklardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu seviyeler ile DEHB

şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (373). Bu çalışma ile diğer çalışmaların sonuçları arasındaki fark bu metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Her iki çalışmada da anksiyete ve depresyon gibi komorbid psikiyatrik durumlar dışlanmamıştır (9,351). Literatürde bu hastalıkların inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,344). Örneğin Brunner ve arkadaşlarının çalışmasında galektin-3 reseptör eksikliğinin farelerde anksiyete benzeri belirtileri artırdığı buna karşılık depresyon benzeri belirtileri azalttığı gözlemlenmiştir (374). Bu bulgular artan galektin-3 düzeylerinin DEHB'den mi yoksa diğer psikiyatrik bozukluklardan mı kaynaklandığını belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Galektin-3 ile ilgili olarak yapılan çalışmalar bu proteinin pleiotrofik etkilere sahip olduğunu ve nöroenez, nöroinflamasyon, nörorejenerasyon ve nörodejenerasyon süreçlerde rol aldığını göstermektedir (375). Literatürde bu alanda yapılan çalışmalara baktığımızda bir in vivo çalışma oligodendrositlerin farklılaşmanın çeşitli aşamalarında bu hücrelerin galektin-3'ü eksprese ettiğini ve miyelin bütünlüğünün korunması ve işlevi açısından önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (376). Thomas ve Pasquini galektin-3'ün mikrogial ve astrositer hücreler aracılığıyla oligodendrosit farklılaşmasını sağladığını tespit etmişlerdir (377). Başka bir çalışmada galektin-3'ün farelerde iskemik beyin hasarından sonra endotel ve nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu uyardığı göstermiştir. Anti-galektin-3 antikoru ile galektin-3'ün inhibe edilmesi ise bu etkilerin tersine yol açmıştır (378). Bu bulgular mikrogial galektin-3'ün nörojenez yoluyla nöral dokunun yeniden yapılanmasında potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada nöral iskemi modelinde inmenin akut evresinde intraserebroventriküler rekombinant galektin-3 enjeksiyonunun mikroglianın alternatif aktivasyonunu indüklediği, IL-4 salgısını artırdığı ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6 ve IL-17) üretimini azalttığı tespit edilmiştir. Rekombinant galektin-3 uygulamasından 72 saat sonra inme alanı ölçüldüğünde bu proteinin uygulandığı farelerde iskemik lezyonların boyutunda önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir (317). Bu bulgular galektin-3'ün beyin patolojilerinde nöroprotektif bir role sahip olabileceğini önermektedir. Ancak bu çalışmaların aksine kortikal kontüzyon modelinde korteks ve hipokampusta galektin-3 ekspresyonu önemli ölçüde artış ve galektin-3 ile TLR4 arasındaki etkileşim izlenmiştir. Anti-galektin-3 antikorumun

uygulanması travmaya bağlı proinflatuar belirteçlerin IL-1 β , IL-6 ve iNOS, sentezinin azalması ve mikrogliya aktivasyonunun hafiflemesi nedeniyle nöroprotektif etki göstermiştir (379). Bu bağlamda galektin-3 sağlıklı MSS’de bir nöromodülatör görevi alırken MSS hastalıklarıyla ilişkili patojenik süreçlerde immün aktivasyonda rol oynar ve aynı zamanda hasar gören MSS’ye koruma sağlayabilir. Özetle galektin-3’ün proinflatuar, nöroprotektif etkiler gösterdiği, dokuyu yeniden şekillendirme ve onarım süreçlerine de katılabileceği gösterilmiştir. DEHB’de galektin-3’ün kronik inflamasyonu başlatıp başlatmadığı, inflamasyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya inflamasyonu durdurmaya ya da onarmaya devam edip etmediği; lokalizasyon, çevresel ortam, hücrel hedef, negatif geri besleme düzenleyicilerinin varlığı veya yokluğu ve yanıtın zamansal özelliklerine bağlı olabilir. Ancak bu ilişkiyi ortaya koyabilmek için konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda serum galektin-8 düzeyinin DEHB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde galektin-8 serum düzeyleri ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doğuştan kalp hastalığı nedeniyle bebeklik döneminde (6. aydan önce) kalp ameliyatı geçiren çocuklarda dört yaş sonrasında gözlenen nörogelişimsel sorunlar ve bu sorunlarla ilişkili olabilecek genetik faktörler incelenmiştir. DEHB-IV okulöncesi versiyonu ve Çocuk Davranış Kontrol Listesi gibi değerlendirme araçları kullanılarak dikkat eksikliği, hiperaktivite ve diğer davranış sorunları değerlendirilmiştir. 316 çocuğın genetik verileri analiz edilmiş ve nörogelişimsel sorunlarla ilişkili olabilecek tek nükleotid polimorfizmleri (SNP’ler) üzerinde bir genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda galektin 8’i kodlayan LGALS8 genindeki rs4659682 SNP’sinin DEHB-IV hiperaktivite/impulsivite skorlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (380). Özellikle LGALS8 geninin DEHB ile ilişkisinin gösterilmesi bu genin nörogelişimsel süreçlerde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulguların doğrulanması ve daha fazla genetik araştırmanın yapılması gerekmektedir. Genetik varyasyonların belirlenmesi çocuklarda görülen nörogelişimsel sorunların önlenmesi ve tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Petralia ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada 15 şizofreni tanılı hasta ve 19 sağlıklı kontrol grubunun postmortem örneklerinde hipokampus, striatum ve dorsolateral PFK'daki galektin-8 ekspresyon seviyelerinin sağlıklı donörlere kıyasla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (341). Bu çalışma öncesinde Pardo ve arkadaşları in vitro ortamda galektin-8'in besin eksikliği, oksidatif stres, β -amiloid oligomerlerine maruz kalma ve glutamat kaynaklı eksitotoksosite gibi stres faktörlerine karşı hipokampal nöronları koruduğunu göstermiştir. Bu ortamda birincil hipokampal nöronlar galektin-8 salgıladığını ve sistemik lupus eritematozus hastalarından alınan anti-galektin-8 otoantikorları in vitro olarak nöronların hayatta kalmasını etkilediğini fark etmişlerdir. Galektin-8 geni inhibe edilen farelerin hipokampusunda lokal hidrojen peroksit enjeksiyonu sonrasında daha yüksek seviyelerde apoptoz gözlemlenmiş ve bu durum galektin-8'in hipokampüste nöroprotektif etkisi olduğunu düşündürmüştür (319). Petralia ve arkadaşları bu bulguları dikkate alarak şizofrenili hastaların hipokampusunda gözlenen galektin-8'in down-regülasyonunun patolojik süreçlerin bir sonucu olmayıp hastalığın bir aracısı olabileceğini öne sürmüşlerdir (341).

Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde şizofreni ve DEHB her ne kadar iki ayrı hastalık olarak değerlendirilse de yetişkin şizofreni hastalarının çocukluk döneminde yaygın olarak DEHB semptomlarına sahip olduğu ve çocukluk dönemindeki huzursuzluk ve dikkat eksikliğinin yetişkinlikte şizofreniye yatkınlığı artırdığı, DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde şizofreni riskinin sağlıklı bireylere göre 4,3 kat arttığı ayrıca DEHB tanılı ve ailesinde şizofreni öyküsü olan çocukların DEHB'si olmayan akranlarına kıyasla daha fazla psikotik benzeri semptomlar sergilediği ve şizofreni tanılı ebeveynlerin çocuklarının sağlıklı ebeveynlerin çocuklarına göre daha fazla DEHB'ye benzeyen nörodavranışsal sorunlar gösterdiği ve her iki hastalıkta da bazı genetik ve davranışsal örtüşmelerin olduğu tespit edilmiştir (381,382). DEHB ve şizofreni etiyolojilerinde dopamin disfonksiyonu, nörogelişimsel süreçlerdeki bozulmalar ve prefrontal korteks işlev bozuklukları gibi ortak biyolojik mekanizmaların rol oynadığı ve bu durumun dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulmalara sebep olabileceği belirtilmiştir (383–385). Bu bağlamda Petralia ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında galektin-8 ekspresyonundaki azalmayı bildirmesi ile bizim DEHB'li çocuklarda serum galektin-8 düzeylerindeki düşüşü saptamamız

arasında bir bağlantı kurulabilir. Her iki çalışma da galektin-8'in azalmasının nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle galektin-8'in DEHB'nin patofizyolojisinde de bir faktör olabileceği ve bu ilişkiyi ortaya koyabilmek için konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda DEHB grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında DEHB grubunda serum galektin-9 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma literatürde DEHB ve serum galektin-9 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma niteliğindedir. Psikiyatrik alanda galektin-9 üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır (342). Elçiçek ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada 8 hafta remisyonda kalabilen 64 bipolar bozukluk tanılı bireyin ve 64 sağlıklı kontrol grubunun serum galektin-1 ve galektin-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma bipolar hastaların serum galektin-1 ve galektin-9 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiş ve bu moleküllerin nöroinflamasyonu azaltarak nöroprotektif etkileri olduğu öne sürülmüştür (342). Çalışmamız ile bu çalışmanın sonuçları arasındaki farklılığın bipolar tanılı bireylerin ilaç kullanıyor olmalarından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Birçok çalışma galektin-9'un MSS'de nöroprotektif ve anti-inflamatuar protein olarak etki ettiğini vurgulamaktadır (14). Liang ve arkadaşlarının çalışmasında galektin-9'un farelerde intraserebral kanama sonrası beyin iyileşmesini nasıl teşvik ettiği araştırılmıştır. İntraserebral kanamadan sonra 1., 3., 7., 10. ve 14. günlerde farelerin beyin dokularındaki galektin-9 seviyeleri Western blot analizi ve immünofloresan boyama yöntemleriyle ölçülmüştür. Çalışmada artan galektin-9 seviyeleri ile beyin hasarının azaldığı ve nöronal iyileşmenin hızlandığı gözlemlenmiştir. Özellikle galektin-9'un mikrogliya hücrelerinin M2 fenotipine dönüşümünü destekleyerek anti-inflamatuar etki sağladığı ve nöroinflamasyonu azalttığı tespit edilmiştir. Bu süreçte, galektin-9'un TLR-4 ile etkileşime girerek beyin dokusunun yeniden yapılanmasına katkı sağladığı ve nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca galektin-9 artışıyla birlikte farelerin motor, duyuşal, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının iyileştiği çeşitli davranışsal testlerle doğrulanmıştır (386).

Burman ve arkadaşları tarafından Multipl Skleroz hastalarında yapılan bir çalışmada MS hastalarının BOS galektin-9 konsantrasyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (387). Wang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise Alzheimer hastalarında serum galektin-9 düzeylerinin bilişsel bozukluğu olanlara ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, hafif bilişsel bozukluğu olanlarda da sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (388). Bu çalışmalar dikkate alındığında galektin-9 reseptörü olan TIM-3 ile etkileşim yoluyla Th1 hücrelerinde apoptozu indüklemeye, immün toleransı düzenlemeye ve aşırı inflamasyonu önlemeye rol oynadığı gösterilmiştir (336). Sonuç olarak galektin-9'un nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri göz önüne alındığında, araştırmamızda DEHB'li olgularda serum galektin-9 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasının kronik nöroinflamasyon sonucu galektin-9'un homeostazı düzenlemek amacıyla upregüle edilme girişiminin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Nöroinflamasyonda benzer rollere sahip galektin-1 ile galektin-9'un çalışmamızda aynı yönde etki göstermesi çalışmamızın mevcut literatürü desteklediğini göstermektedir. Bu bulguların daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş katılımcı gruplarıyla ve farklı psikiyatrik bozuklukları da içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın amaçlarından biri de DEHB şiddeti ile klinik özelliklerin galektin-1, galektin-3, galektin-8 ve galektin-9 serum düzeyleri ile olası ilişkilerini araştırmaktır. Analizlerimiz sonucunda galektin-9 değerleri ile CADÖ ölçeğinin KG alt ölçek puanı ve DEHB-İndeksi alt ölçek puanı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon, BP-D alt ölçek puanı ve CADÖ ölçeğinin toplam puanı arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Buna karşılık galektin-9 değerleri ile CÖDÖ ölçeği BP-D alt ölçek puanı ve DEHB-İnd-D alt ölçek puanı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Öte yandan galektin-9 değerleri ile CÖDÖ ölçeği DEHB İndeksi-H alt ölçek puanı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar DEHB'nin farklı semptom profilleri ile serum galektin-9 düzeyleri arasında karmaşık ve farklılaşan korelasyonlar olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla bu ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi ve DEHB'nin patofizyolojisine ışık tutabilmesi için

daha geniş örneklem büyüklüklerine sahip homojen dağılımlı alt grup görünümünün oluşturulduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi bir testin veya biyobelirtecın duyarlılık ve özgüllük özelliklerini değerlendirerek ayırıştırma yeteneğini ortaya koyan istatistiksel bir yöntemdir (389). Psikiyatrik hastalıklarda biyobelirteçlerin belirlenmesi hastalıkların erken tanısı ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (390). Çalışmamızda galektin-1 ve galektin-9 değerlerinin DEHB’li çocuk ve ergenleri sağlıklı çocuklardan ayırma potansiyeline sahip olduğunu ve bu biyobelirteç adaylarının belirli kesme noktalarında anlamlı duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini saptadık. Ancak galektin-3 ve galektin-8 değerleri için benzer bir anlamlılık tespit edilememiştir. Bu bulgular galektin-1 ve galektin-9’un potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmekle birlikte bu verilerin klinik uygulamada kullanılabilir hale gelebilmesi için daha geniş kapsamlı ve bağımsız çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarının mevcut kısıtlılıklar çerçevesinde değerlendirilmesi önemlidir. Kesitsel bir tasarıma sahip olmamız nedeniyle galektin değerleri ile DEHB arasındaki nedensellik veya zamansal ilişkileri belirleyemedik. Tek merkezli bir çalışma olmamız, örneklem seçiminde randomizasyon yapmamamız ve katılımcıların tamamının Türk olması bulgularımızın diğer ırk ve etnik kökenlere genellenmesini sınırlamaktadır.

Örneklem büyüklüğümüzün küçük olması, yaş aralığının kısıtlı olması ve örnekleme az sayıda kız çocuğunun bulunması sonuçlarımızın tüm DEHB hastalarına genellenmesini engellemektedir. DEHB grubumuzun heterojen yapısı nedeniyle DEHB’nin görünümüleri ile nöroinflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Çalışmamızda galektin düzeylerini sadece serum örneklerinde incelememiz bir diğer sınırlılıktır. Kandaki galektin düzeylerinin beyindeki galektin değişikliklerini ne derece yansıttığı tam olarak bilinmemekte ve KBB’nin ardındaki nöral-immün etkileşimlerin doğru bir şekilde yorumlanıp yorumlanamayacağı belirsizdir. Ayrıca galektin düzeylerini tek seferlik ölçümle değerlendirmiş olmamız bu düzeylerin zamana bağlı değişimlerini gözlemleme imkânımızı kısıtlamıştır. Bunlara ek olarak

aktif enfeksiyon varlığını sadece klinik olarak dışlayıp herhangi bir biyokimyasal test yapmamış olmamız da önemli bir kısıtlılıktır.

Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız DEHB ile serum galektin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair literatüre değerli bir katkı sağlamaktadır. Gelecekte daha geniş ve çeşitli popülasyonlarda uzunlamasına tasarımlarla ve hem serum hem de MSS'nin dokusundaki galektin düzeylerini inceleyen çalışmaların yapılması (örneğin BOS incelemesi) elde edilen bulguların genellenebilirliğini artıracak ve nedensellik ilişkilerinin daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızın güçlü yönleri dikkate alındığında öncelikle çalışmamız sadece pür DEHB hastalarını içermektedir. Bu sayede elde edilen sonuçların doğrudan DEHB ile ilişkili olması sağlanmıştır. Herhangi bir fiziksel hastalığın varlığının ve psikofarmakolojik ajan kullanımının dışlanması, potansiyel karıştırıcı faktörlerin etkisini minimize ederek verilerin doğruluğunu ve güvenilirliğini artırmıştır.

Serum galektin düzeylerini etkilediği bilinen depresyon ve anksiyete gibi diğer psikiyatrik tanıların, çalışmanın başlangıcında yarı yapılandırılmış klinik değerlendirme ile dışlanması da önemli bir metodolojik güçlülük olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaklaşım sonuçlarımızın sadece DEHB'ye özgü olmasını sağlamış ve olası psikiyatrik komorbiditelerin etkisini elimine etmiştir.

En dikkat çekici güçlü yönlerimizden biri de çalışmamızın literatürde galektin-1, galektin-8 ve galektin-9 serum düzeylerinin DEHB'li hastalarda araştırıldığı ilk çalışma olmasıdır. Bu özgünlük çalışmamızın bilimsel literatüre yeni ve değerli bilgiler kazandırdığını göstermektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalara temel oluşturabilecek bu bulgular DEHB'nin nöroinflamatuvar ve nörobiyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Tüm bu faktörler göz önüne alındığında çalışmamızın metodolojik sağlamlığı ve özgünlüğü sayesinde elde edilen verilerin güvenilirliği artmıştır. Bu da bulgularımızın klinik uygulamalara ve gelecekteki araştırmalara ışık tutabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum galektin-1 ve galektin-9 düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek, galektin-8 düzeyinin ise anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın galektin-3 düzeyi açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Galektinlerin DEHB, diğer psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi ayrıca nöroenez, sinaptik plastisite, nöroinflamasyon ve nöroprotektif rolü gibi MSS üzerinde geniş etkileri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın sonuçları farklılaşmış serum galektin düzeyleri ile DEHB arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Bu ilişkinin altında yatan etiyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için DEHB ve galektinler arasındaki bağlantıyı derinlemesine inceleyen daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çalışmalar galektinlerin DEHB'nin patofizyolojisindeki rolünü aydınlatarak yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013 May 22;
2. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 14];49(1):1–12. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-023-01456-1>
3. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 17 [cited 2024 Jan 20];73(2):132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964388/>
4. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 May [cited 2024 Aug 26];130(2):226–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334376/>
5. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a Risk Factor for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Sep 1];182:22. Available from: [/pmc/articles/PMC6855401/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964388/)
6. Glannon W. Biomarkers in Psychiatric Disorders. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Nov 15];31(4):444. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9672933/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964388/)

7. Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, Schiweck C, Aichholzer M, Reif A, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2022 Aug 30 [cited 2024 Sep 1];118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660454/>
8. Chen HL, Liao F, Lin TN, Liu FT. Galectins and neuroinflammation. *Adv Neurobiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 6];9:517–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151395/>
9. Işık Ü, Kılıç F, Demirdaş A, Aktepe E, Avşar PA. Serum Galectin-3 Levels in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Sep 7];17(3):256–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151128/>
10. Kaminker JD, Timoshenko A V. Expression, Regulation, and Functions of the Galectin-16 Gene in Human Cells and Tissues. *Biomolecules* 2021, Vol 11, Page 1909 [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2024 Sep 2];11(12):1909. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/12/1909/htm>
11. Di Lella S, Sundblad V, Cerliani JP, Guardia CM, Estrin DA, Vasta GR, et al. When galectins recognize glycans: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry* [Internet]. 2011 Sep 20 [cited 2024 Sep 2];50(37):7842–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848324/>
12. Elola MT, Wolfenstein-Todel C, Troncoso MF, Vasta GR, Rabinovich GA. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 Sep 2];64(13):1679–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497244/>
13. Van Den Brûle F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: A critical review. *Glycoconj J* [Internet]. 2002 [cited 2024 Sep

- 2];19(7–9):537–42. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1023/B:GLYC.0000014083.48508.6a>
14. Ramírez Hernández E, Alanis Olvera B, Carmona González D, Guerrero Marín O, Pantoja Mercado D, Valencia Gil L, et al. Neuroinflammation and galectins: a key relationship in neurodegenerative diseases. *Glycoconjugate Journal* 2022 39:5 [Internet]. 2022 Jun 2 [cited 2024 Sep 6];39(5):685–99. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10719-022-10064-w>
 15. Rabinovich GA, Croci DO. Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity* [Internet]. 2012 Mar 23 [cited 2024 Sep 3];36(3):322–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22444630/>
 16. Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard’s description in 1775 of “attention deficit” (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *J Atten Disord* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Sep 12];16(8):623–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323122/>
 17. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (Inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and “mental restlessness” (1798). *Child Psychol Psychiatry Review* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jan 7];6(2):66–73. Available from: https://www.researchgate.net/publication/231944353_An_Early_Description_of_ADHD_Inattentive_Subtype_Dr_Alexander_Crichton_and_'Mental_Restlessness'_1798
 18. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Jan 7];2(4):241–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258430/>
 19. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. *J Atten Disord* [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Jan

- 7];10(2):126–36. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085622/>
20. Mahone EM, Denckla MB. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Historical Neuropsychological Perspective. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Jan 7];23(9–10):916. Available from: </pmc/articles/PMC5724393/>
 21. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Jan 7];2(4):241. Available from: </pmc/articles/PMC3000907/>
 22. Weis M, WG. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, Lewis M (third ed.) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2002. 645–670 p.
 23. Stubbe DE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Overview: Historical Perspective, Current Controversies, and Future Directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jul 1;9(3):469–79.
 24. DENHOFF E, LAUFER MW, SOLOMONS G. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med* [Internet]. 1957 [cited 2024 Jan 8];19(1):38–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13400991/>
 25. Psychiatric Association A. DSM-II DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF. 1968;
 26. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Oct 24];2(4):241. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3000907/>
 27. KENDELL RE. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R). <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1301> [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2024 Jan 8];145(10):1301–2. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.145.10.1301>

28. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. JAMA [Internet]. 1994 Sep 14 [cited 2024 Jan 8];272(10):828–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/379036>
29. Health Organization W. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992;
30. Segal DL. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV - TR) . The Corsini Encyclopedia of Psychology [Internet]. 2010 Jan 30 [cited 2024 Jan 8];1–3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230002115_Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders_DSM-IV-TR
31. Gomez R, Chen W, Houghton S. Differences between DSM-5-TR and ICD-11 revisions of attention deficit/hyperactivity disorder: A commentary on implications and opportunities. World J Psychiatry [Internet]. 2023 May 5 [cited 2024 Jan 12];13(5):138. Available from: [/pmc/articles/PMC10251354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4010251354/)
32. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 Jan 14];20(4):386–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551354/>
33. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am [Internet]. 2008 Apr [cited 2024 Jan 14];17(2):245–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295145/>
34. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 Jan 20];20(4):386–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551354/>

35. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012 Jul;9(3):490–9.
36. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):e994–1001.
37. Polanczyk G V., Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 20];43(2):434. Available from: [/pmc/articles/PMC4817588/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649325/)
38. Polanczyk G V., Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jan 20];56(3):345–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649325/>
39. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2013 Aug 7 [cited 2024 Jan 20];7(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919416/>
40. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015 Jul 13;50(7):1145–52.
41. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Jan 22];36(2):159–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420712/>

42. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Jan 22];161(9):857–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17768285/>
43. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2007 Feb [cited 2024 Jan 22];166(2):117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033803/>
44. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 22];17(3):273–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11056845/>
45. 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. *J Glob Health* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 22];11:1–9. Available from: [/pmc/articles/PMC7916320/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357916320/)
46. Posner J, Polanczyk G V., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 8 [cited 2024 Jan 30];395(10222):450–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982036/>
47. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2024 Feb 25];57(11):1313–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950004/>
48. Akutagawa-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2013

- Apr [cited 2024 Feb 25];13(4):435–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545057/>
49. Faraone S V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Feb 25];24(4):562. Available from: [/pmc/articles/PMC6477889/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672054/)
 50. Faraone S V., Doyle AE. The Nature and Heritability of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2001 Apr 1;10(2):299–316.
 51. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [Internet]. 2008 Dec 5 [cited 2024 Feb 25];147B(8):1450–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.30672>
 52. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock VA, editlrs *Comprehensive Textbook of Psychiatry USA*: Lippincott Williams&Wilkins. 2005;2679–92.
 53. Faraone S V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Feb 24];24(4):562–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892054/>
 54. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone S V. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1432–7.
 55. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJL, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2008 Dec 5 [cited 2024 Feb 26];147B(8):1345–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821565/>

56. Li Z, Chang S hua, Zhang L yan, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2024 Feb 26];219(1):10–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24863865/>
57. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers* 2021 1:1 [Internet]. 2021 Aug 26 [cited 2024 Feb 26];1(1):1–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9>
58. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Feb 26];51(1):63–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478444/>
59. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jul 19];1(2):76–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998809/>
60. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007 447:7143 [Internet]. 2007 May 23 [cited 2024 Jul 19];447(7143):396–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature05913>
61. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2024 Jul 19];49(10):1020–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7610.2008.01909.x>
62. Nigg JT. Where Do Epigenetics and Developmental Origins Take the Field of Developmental Psychopathology? *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jul 19];44(3):405–19. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10802-015-0121-9>

63. Rovira P, Sánchez-Mora C, Pagerols M, Richarte V, Corrales M, Fadeuilhe C, et al. Epigenome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Translational Psychiatry* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2024 Jul 19];10(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-0860-4>
64. Gräff J, Tsai LH. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Jul 19];14(2):97–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324667/>
65. Garcia-Martínez I, Sánchez-Mora C, Pagerols M, Richarte V, Corrales M, Fadeuilhe C, et al. Preliminary evidence for association of genetic variants in pri-miR-34b/c and abnormal miR-34c expression with attention deficit and hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 19];6(8):e879. Available from: </pmc/articles/PMC5022091/>
66. 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 [Internet]. 2023 Jan 5 [cited 2024 Jul 17];3(1):1–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s44192-022-00030-1>
67. van Dongen J, Zilhão NR, Sugden K, Heijmans BT, 't Hoen PAC, van Meurs J, et al. Epigenome-wide Association Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adults. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2024 Jul 19];86(8):599–607. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322319301258/fulltext>
68. Kiyonaka S, Nakajima H, Takada Y, Hida Y, Yoshioka T, Hagiwara A, et al. Physical and functional interaction of the active zone protein CAST/ERC2 and the β -subunit of the voltage-dependent Ca^{2+} channel. *J Biochem* [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Jan

- 3];152(2):149–59. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577167/>
69. Neumann A, Walton E, Alemany S, Cecil C, González JR, Jima DD, et al. Association between DNA methylation and ADHD symptoms from birth to school age: a prospective meta-analysis. *Translational Psychiatry* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2024 Jul 19];10(1):1–11. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41398-020-01058-z>
70. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 26];168(11):1154–63. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21865529/>
71. Xavier Castellanos F, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* [Internet]. 2002 Oct 9 [cited 2024 Feb 27];288(14):1740–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12365958/>
72. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Feb 27];125(2):114–26. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>
73. Valera EM, Faraone S V., Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2024 Feb 27];61(12):1361–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950217/>

74. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Feb 27];17(1):39–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17318414/>
75. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, Van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Feb 27];72(5):490–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25785435/>
76. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Feb 27];11(2):112–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8881987/>
77. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Feb 27];4(4):310–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219628/>
78. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2024 Feb 27];104(49):19649–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024590/>

79. Jones DK, Leemans A. Diffusion tensor imaging. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 27];711:127–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21279600/>
80. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2024 Feb 27];57(5):448–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1544392/>
81. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2024 Feb 27];30(9):2757–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19107752/>
82. Weyandt L, Swentosky A, Gudmundsdottir BG. Neuroimaging and ADHD: fMRI, PET, DTI findings, and methodological limitations. *Dev Neuropsychol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2024 Feb 27];38(4):211–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23682662/>
83. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Feb 27];36(4):1093–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305957/>
84. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 27];63(5):540–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651511/>
85. Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit

- Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Feb 27];44(10):629–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060129/>
86. Cubillo A, Halari R, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Jul 30 [cited 2024 Feb 27];193(1):17–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21601434/>
 87. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Scott S, Brammer M. Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Feb 27];31(12):1823–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205245/>
 88. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Feb 27];47(10):1051–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17073984/>
 89. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 27];70(2):185–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23247506/>
 90. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Feb 27];51(5):315–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559806/>

91. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Nov 15];26(2):125–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897476/>
92. Chen H, Chen W, Song Y, Sun L, Li X. EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2024 Jul 18];406:444–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926547/>
93. Miranda P, Cox CD, Alexander M, Danev S, Lakey JRT. In Quest of Pathognomonic/Endophenotypic Markers of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Potential of EEG-Based Frequency Analysis and ERPs to Better Detect, Prevent and Manage ADHD. *Med Devices (Auckl)* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 18];13:115–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547262/>
94. Markovska-Simoska S, Pop-Jordanova N. Quantitative EEG in Children and Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Comparison of Absolute and Relative Power Spectra and Theta/Beta Ratio. *Clin EEG Neurosci* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jul 18];48(1):20–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170672/>
95. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jul 18];23(5):441–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17016156/>
96. Wang TS, Wang SS, Wang CL, Wong SB. Theta/beta ratio in EEG correlated with attentional capacity assessed by Conners Continuous Performance Test in children with ADHD. *Front Psychiatry* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 18];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38312917/>
97. Ibanez-Soria D, Soria-Frisch A, Garcia-Ojalvo J, Picardo J, García-Banda G, Servera M, et al. Hypoarousal non-stationary ADHD

- biomarker based on echo-state networks. *bioRxiv* [Internet]. 2018 Feb 26 [cited 2024 Jul 18];271858. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/271858v1>
98. Saad JF, Kohn MR, Clarke S, Lagopoulos J, Hermens DF. Is the Theta/Beta EEG Marker for ADHD Inherently Flawed? *J Atten Disord* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jul 18];22(9):815–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823742/>
 99. Snyder SM, Rugino TA, Hornig M, Stein MA. Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. *Brain Behav* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Jul 18];5(4):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798338/>
 100. Gloss D, Varma JK, Pringsheim T, Nuwer MR. Practice advisory: The utility of EEG theta/beta power ratio in ADHD diagnosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2016 Nov 29 [cited 2024 Jul 18];87(22):2375–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27760867/>
 101. Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Jul 18];124(4):644–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063669/>
 102. Hilger K, Sassenhagen J, Kühnhausen J, Reuter M, Schwarz U, Gawrilow C, et al. Neurophysiological markers of ADHD symptoms in typically-developing children. *Scientific Reports* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2024 Jul 18];10(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80562-0>
 103. Dolu N, Altinkaynak M, Güven A, Özmen S, Demirci E, İzzetoğlu M, et al. Effects of methylphenidate treatment in children with ADHD: a multimodal EEG/fNIRS approach. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 18];29(3):285–92.

Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/24750573.2018.1542779>

104. Ji Y, Choi TY, Lee J, Yoon S, Jeong H, Kang SW, et al. Characteristics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subtypes in Children Classified Using Quantitative Electroencephalography. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 18];18:2725–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36437880/>
105. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Jul 1;46(7):894–921.
106. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2024 Jul 17];69(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550021/>
107. Sonuga-Barke EJS. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2024 Jul 17];57(11):1231–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949993/>
108. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Jul 17];57(7–8):579–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19627998/>
109. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2024 Jul 17];57(11):1385–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950012/>
110. Faraone S V, Larsson • Henrik, Org S. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 2018 24:4 [Internet]. 2018

- Jun 11 [cited 2025 Jan 3];24(4):562–75. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41380-018-0070-0>
111. Speranza L, Di Porzio U, Viggiano D, de Donato A, Volpicelli F. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jul 17];10(4). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810328/>
 112. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2024 Jul 17];169(3):264–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294258/>
 113. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto M V., et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2024 Jul 17];34(3):1182–90. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17126039/>
 114. Zimmer L. Contribution of Clinical Neuroimaging to the Understanding of the Pharmacology of Methylphenidate. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Jul 17];38(7):608–20. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28450072/>
 115. Faraone S V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jul 17];87:255–70. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428394/>
 116. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2004 Aug 13 [cited 2024 Jul 17];6(4):159. Available from: [/pmc/articles/PMC514842/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1514842/)

117. Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2024 Jul 17];25(3):868–76. Available from: <https://pure.au.dk/portal/en/publications/methylphenidate-evoked-changes-in-striatal-dopamine-correlate-wit-2>
118. Llorente AM, Voigt RG, Jensen CL, Berretta MC, Fraley JK, Heird WC. Performance on a visual sustained attention and discrimination task is associated with urinary excretion of norepinephrine metabolite in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Clin Neuropsychol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Jul 17];20(1):133–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393924/>
119. Childress AC. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 Dec 23 [cited 2024 Jul 17];12:27–39. Available from: <https://www.dovepress.com/a-critical-appraisal-of-atomoxetine-in-the-management-of-adhd-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
120. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2024 Jul 17];53(2):153–73. Available from: <http://www.jaacap.org/article/S0890856713008186/fulltext>
121. Olivier B. Serotonin: a never-ending story. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2015 Apr 15 [cited 2024 Jul 17];753:2–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446560/>
122. Wang LJ, Yu YH, Fu ML, Yeh WT, Hsu JL, Yang YH, et al. Attention deficit–hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. *Scientific Reports* 2018 8:1

- [Internet]. 2018 Jul 6 [cited 2024 Jul 17];8(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-28702-5>
123. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJP, Gulotta CS, Mefford IN, Potte WZ, et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 1994 Jun 1;52(3):305–16.
 124. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int.* 2015 Mar 1;82:52–68.
 125. Huang X, Wang M, Zhang Q, Chen X, Wu J. The role of glutamate receptors in attention-deficit/hyperactivity disorder: From physiology to disease. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jul 17];180(4):272–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.32726>
 126. Bauer J, Werner A, Kohl W, Kugel H, Shushakova A, Pedersen A, et al. Hyperactivity and impulsivity in adult attention-deficit/hyperactivity disorder is related to glutamatergic dysfunction in the anterior cingulate cortex. *The World Journal of Biological Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 3 [cited 2024 Jul 17];19(7):538–46. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15622975.2016.1262060>
 127. Silveri MM, Sneider JT, Crowley DJ, Covell MJ, Acharya D, Rosso IM, et al. Frontal lobe γ -aminobutyric acid levels during adolescence: Associations with impulsivity and response inhibition. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2024 Jul 17];74(4):296–304. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322313001352/fulltext>
 128. Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, et al. Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jul

- 17];41(2):410–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040503/>
129. Edden RAE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA Concentration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Jul 17];69(7):750–3. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1211983>
 130. Banerjee T Das, Middleton F, Faraone S V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Jul 20];96(9):1269–74. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17718779/>
 131. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Jul 20];54(1):3–16. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963644/>
 132. 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. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jul 20];7(11):955–70. Available from:
<http://www.thelancet.com/article/S2215036620303126/fulltext>
 133. Kian N, Samieefar N, Rezaei N. Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jul 20];18(5):308–19. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00524-6>
 134. Roigé-Castellví J, Morales-Hidalgo P, Voltas N, Hernández-Martínez C, van Ginkel G, Canals J. Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul 20];30(3):347–58. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-020-01519-2>

135. Park S, Cho SC, Kim JW, Shin MS, Yoo HJ, Min Oh S, et al. Differential perinatal risk factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder by subtype. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014 Nov 30 [cited 2024 Jul 20];219(3):609–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24997783/>
136. Motlagh MG, Katsoyich L, Thompson N, Lin H, Kim YS, Scahill L, et al. Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 20];19(10):755–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20532931/>
137. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jul 20];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091799/>
138. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar 19 [cited 2024 Jul 20];387(10024):1240–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386541/>
139. Kian N, Samieefar N, Rezaei N. Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jul 20];18(5):308–19. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00524-6>
140. Tarver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jul 20];40(6):762–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725022/>
141. Roigé-Castellví J, Morales-Hidalgo P, Voltas N, Hernández-Martínez C, van Ginkel G, Canals J. Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul

- 20];30(3):347–58. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-020-01519-2>
142. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2024 Jul 20];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159164/>
 143. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2024 Jul 20];2(1):e186606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646190/>
 144. Nilsen FM, Tulve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jul 20];180. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706600/>
 145. 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. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jul 20];252:160–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986731/>
 146. Khazdouz M, Safarzadeh R, Hejrani B, Hasani M, Mahdavi FS, Ejtahed HS, et al. The association between junk foods consumption and attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2024 Jul 22 [cited 2024 Sep 12];1–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-024-02521-8>

147. Barrett JR. Diet & nutrition: hyperactive ingredients? *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jul 20];115(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18087571/>
148. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Jul 20];97(3):260–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903599/>
149. Counts CA, Nigg JT, Stawicki JA, Rappley MD, Von Eye A. Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jul 20];44(7):690–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968238/>
150. Pauli-Pott U, Reinhardt A, Bagus E, Wollenberg B, Schroer A, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. Psychosocial risk factors underlie the link between attention deficit hyperactivity symptoms and overweight at school entry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jul 20];26(1):67–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259487/>
151. Rowland AS, Skipper BJ, Rabiner DL, Qeadan F, Campbell RA, Naftel AJ, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jul 20];59(3):213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801917/>
152. Lifford KJ, Harold GT, Thapar A. Parent-child relationships and ADHD symptoms: a longitudinal analysis. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Jul 20];36(2):285–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851751/>
153. Freitag CM, Hänig S, Schneider A, Seitz C, Palmason H, Retz W, et al. Biological and psychosocial environmental risk factors influence symptom severity and psychiatric comorbidity in children with ADHD.

- J Neural Transm (Vienna) [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Jul 20];119(1):81–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626412/>
154. Keown LJ. Predictors of boys' ADHD symptoms from early to middle childhood: The role of father-child and mother-child interactions. J Abnorm Child Psychol [Internet]. 2012 May 26 [cited 2024 Jul 20];40(4):569–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10802-011-9586-3>
 155. Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. Early Markers in Infants and Toddlers for Development of ADHD. J Atten Disord [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2024 Jul 22];18(1):14–22. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1087054712447858>
 156. Wichstrøm L, Berg-Nielsen TS, Angold A, Egger HL, Solheim E, Sveen TH. Prevalence of psychiatric disorders in preschoolers. J Child Psychol Psychiatry [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Jul 22];53(6):695–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211517/>
 157. Lahey BB, Lee SS, Sibley MH, Applegate B, Molina BSG, Pelham WE. Predictors of adolescent outcomes among 4-6-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Abnorm Psychol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Jul 22];125(2):168–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854503/>
 158. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment, 4th ed. [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2014-57877-000>
 159. Barkley RA, Cunningham CE, Gordon M, Faraone S V., Lewandowski L, Murphy KR. ADHD Symptoms vs. Impairment: Revisited. Adhd Report, The. 2006 Apr;14(2):1–9.
 160. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. Clin Psychol Rev [Internet]. 2008 Apr [cited 2024 Jul

- 23];28(4):692–708. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036711/>
161. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Jul 23];7(1 Suppl):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261486/>
162. Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Jul 23];49(6):595–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494269/>
163. Rokeach A, Wiener J. The Romantic Relationships of Adolescents With ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jul 23];22(1):35–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972794/>
164. Bagwell CL, Molina BSG, Pelham WE, Hoza B. Attention-deficit hyperactivity disorder and problems in peer relations: predictions from childhood to adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 23];40(11):1285–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11699802/>
165. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al. Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Jul 23];53(10):1036–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647074/>
166. Asherson P. ADHD across the lifespan. *Medicine* [Internet]. 2024 Jun 26 [cited 2024 Jul 23]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303924001336>

167. Barbaresi WJ, Campbell L, Diekroger EA, Froehlich TE, Liu YH, O'Malley E, et al. Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jul 22];41 Suppl 2S:S35–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996577/>
168. Nigg JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. Neuropsychological executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jul 22];41(1):59–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11800208/>
169. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 Nov 15];127(3):462–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300675/>
170. 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* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];26(12):1443–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-017-1005-z>
171. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment, 4th ed. [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2014-57877-000>
172. Gnanavel S, Sharma P, Kaushal P, Hussain S. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World J Clin Cases* [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2024 Jul 25];7(17):2420. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745333/>
173. Elia J, Takeda T, Deberardinis R, Burke J, Accardo J, Ambrosini PJ, et al. Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit/hyperactivity disorder. *J*

- Pediatr [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 31];155(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446845/>
174. Enagandula R, Singh S, Adgaonkar G, Subramanyam A, Kamath R. Study of Internet addiction in children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control. Ind Psychiatry J [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 25];27(1):110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416301/>
175. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Jul 25];50(1):9–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156266/>
176. Mick E, Biederman J, Jetton J, Faraone S V. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2000 [cited 2024 Jul 25];10(3):223–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11052412/>
177. Kirov R, Brand S. Sleep problems and their effect in ADHD. Expert Rev Neurother [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Jul 25];14(3):287–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491141/>
178. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto M V., Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. J Abnorm Psychol [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 31];121(4):991–1010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612200/>
179. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ, Karlan MS, Davis RM, et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. JAMA [Internet]. 1998 Apr 8 [cited 2024 Jul 31];279(14):1100–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546570/>

180. Sciberras E, Mueller KL, Efron D, Bisset M, Anderson V, Schilpzand EJ, et al. Language problems in children with ADHD: a community-based study. *Pediatrics* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 31];133(5):793–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753530/>
181. Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: A comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2013;131(5).
182. Kadesjö B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jul 31];39(5):548–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10802971/>
183. Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jul 31];36(9):1204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291721/>
184. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2004 Feb [cited 2024 Jul 31];45(2):195–211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982236/>
185. Goodman DW, Thase ME. Recognizing ADHD in adults with comorbid mood disorders: implications for identification and management. *Postgrad Med* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 31];121(5):31–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19820271/>
186. Roy A, Hechtman L, Roy A, Arnold LE, Sibley MH, Molina BSG, et al. Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jul 25];55(11):937-944.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806861/>

187. Caye A, Swanson J, Thapar A, Sibley M, Arseneault L, Hechtman L, et al. Life Span Studies of ADHD-Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jul 25];18(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783340/>
188. Arnold LE, Roy A, Taylor E, Hechtman L, Sibley M, Swanson JM, et al. Predictive utility of childhood diagnosis of ICD-10 hyperkinetic disorder: adult outcomes in the MTA and effect of comorbidity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Jul 25];28(4):557–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232561/>
189. Clure C, Brady KT, Saladin ME, Johnson D, Waid R, Rittenbury M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use: symptom pattern and drug choice. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 1999 [cited 2024 Jul 31];25(3):441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10473007/>
190. Pan PY, Bölte S. The association between ADHD and physical health: a co-twin control study. *Scientific Reports* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2024 Jul 25];10(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78627-1>
191. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Jul 25];61(7):731–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15237085/>
192. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, Søråas CL, Håberg SE, Stoltenberg C, et al. Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Jul 25];138(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27482059/>

193. Salem H, Vivas D, Cao F, Kazimi IF, Teixeira AL, Zeni CP. ADHD is associated with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jul 25];27(3):267–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905127/>
194. Schans J van der, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jul 25];74(Pt A):139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111269/>
195. Cortese S, Sun S, Zhang J, Sharma E, Chang Z, Kuja-Halkola R, et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jul 25];5(9):717–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054261/>
196. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone S V. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jul 25];173(1):34–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26315982/>
197. Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, Lieb W, Schreiber S, Baving L, et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jul 25];13(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001426/>
198. Pham A V., Riviere A. Specific Learning Disorders and ADHD: Current Issues in Diagnosis Across Clinical and Educational Settings. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Sep 12];17(6):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-015-0584-y>

199. Hudec KL, Mikami AY. Diagnostic Issues for ODD/CD with ADHD Comorbidity. *The Wiley Handbook of Disruptive and Impulse-Control Disorders* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Sep 12];55–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781119092254.ch4>
200. Sciberras E, Lycett K, Efron D, Mensah F, Gerner B, Hiscock H. Anxiety in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 12];133(5):801–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753534/>
201. Turgay A, Ansari R. Major Depression with ADHD: In Children and Adolescents. *Psychiatry (Edgmont)* [Internet]. 2006 Apr [cited 2024 Sep 12];3(4):20. Available from: [/pmc/articles/PMC2990565/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100000/)
202. Comparelli A, Polidori L, Sarli G, Pistollato A, Pompili M. Differentiation and comorbidity of bipolar disorder and attention deficit and hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: A clinical and nosological perspective. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 Aug 11 [cited 2024 Sep 12];13. Available from: [/pmc/articles/PMC9403243/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36800000/)
203. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Sep 12];7(1 Suppl):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261486/>
204. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Sep 12];7(1 Suppl):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261486/>
205. Aksu GG, Özbek MM, Aksu H, Gökçen C, Subaşı Turgut F, Tufan AE, et al. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile İlgili Her Şey. *Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile İlgili Her Şey*. 2022 Apr 26;

206. Schwartz M, Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. *EMBO J* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 13];33(1):7. Available from: [/pmc/articles/PMC3990679/](https://pmc/articles/PMC3990679/)
207. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System,. 2024;352.
208. Hoda SA, Cheng E. Robbins Basic Pathology. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2017 Nov 20 [cited 2024 Aug 3];148(6):557–557. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqx095>
209. Chasaide CN, Lynch MA. The role of the immune system in driving neuroinflammation. *Brain Neurosci Adv* [Internet]. 2020 Jan [cited 2024 Aug 4];4:239821281990108. Available from: [/pmc/articles/PMC7085916/](https://pmc/articles/PMC7085916/)
210. Gorji A. Neuroinflammation: The Pathogenic Mechanism of Neurological Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Aug 4];23(10):23. Available from: [/pmc/articles/PMC9147744/](https://pmc/articles/PMC9147744/)
211. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology* 2020 17:3 [Internet]. 2020 Dec 14 [cited 2024 Aug 4];17(3):157–72. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-020-00435-y>
212. Elmore MRP, Najafi AR, Koike MA, Dagher NN, Spangenberg EE, Rice RA, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. *Neuron* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2024 Aug 5];82(2):380–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24742461/>
213. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2024 Aug

- 5];23(9):1018–27. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886007/>
214. Jurga AM, Paleczna M, Kuter KZ. Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2024 Aug 5];14:544457. Available from: www.frontiersin.org
215. Sarma S Das, Chatterjee K, Dinda H, Chatterjee D, Sarma J Das. Cytomorphological and Cytochemical Identification of Microglia. *Int Sch Res Notices* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Aug 5];2013(1):205431. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2013/205431>
216. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):918–34.
217. Jurga AM, Paleczna M, Kuter KZ. Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2024 Aug 6];14:544457. Available from: www.frontiersin.org
218. Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K, Tarlinton D, O'Brien TJ, Monif M. Innate Immunity in the Central Nervous System: A Missing Piece of the Autoimmune Encephalitis Puzzle? *Front Immunol* [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2024 Aug 6];10:474630. Available from: www.frontiersin.org
219. Hornik TC, Vilalta A, Brown GC. Activated microglia cause reversible apoptosis of pheochromocytoma cells, inducing their cell death by phagocytosis. *J Cell Sci* [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 5];129(1):65–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567213/>
220. Harry GJ, Kraft AD. Neuroinflammation and Microglia: Considerations and approaches for neurotoxicity assessment. *Expert Opin Drug Metab*

- Toxicol [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Aug 5];4(10):1265. Available from: [/pmc/articles/PMC2658618/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2658618/)
221. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019 Jul 15;332:16–30.
 222. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Aug 5];53(2):1181–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598354/>
 223. Saijo K, Crotti A, Glass CK. Regulation of microglia activation and deactivation by nuclear receptors. *Glia* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Aug 5];61(1):104–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22987512/>
 224. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity* [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2024 Aug 5];41(1):14–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035950/>
 225. Colombo E, Farina C. Astrocytes: Key Regulators of Neuroinflammation. *Trends Immunol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Aug 7];37(9):608–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443914/>
 226. Sofroniew M V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Aug 7];32(12):638–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19782411/>
 227. Carter SF, Herholz K, Rosa-Neto P, Pellerin L, Nordberg A, Zimmer ER. Astrocyte Biomarkers in Alzheimer’s Disease. *Trends Mol Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Aug 7];25(2):77–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611668/>

228. Sofroniew M V. Astrogliosis. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2015 [cited 2024 Aug 7];7(2). Available from: [/pmc/articles/PMC4315924/](https://pmc/articles/PMC4315924/)
229. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. Nat Immunol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Aug 7];18(2):123–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092374/>
230. Zhang D, Hu X, Qian L, O’Callaghan JP, Hong JS. Astrogliosis in CNS pathologies: Is there a role for microglia? Mol Neurobiol [Internet]. 2010 Feb 12 [cited 2024 Aug 7];41(2–3):232–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-010-8098-4>
231. Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. Immunity [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2024 Aug 7];46(6):957–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636962/>
232. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell [Internet]. 2010 [cited 2024 Aug 7];140(6):918–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303880/>
233. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2024 Aug 7];541(7638):481–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099414/>
234. Oksanen M, Lehtonen S, Jaronen M, Goldsteins G, Hämäläinen RH, Koistinaho J. Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2019 Jul 30 [cited 2024 Aug 7];76(14):2739–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016348/>

235. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010 Jan 1;37(1):13–25.
236. Takata F, Nakagawa S, Matsumoto J, Dohgu S. Blood-Brain Barrier Dysfunction Amplifies the Development of Neuroinflammation: Understanding of Cellular Events in Brain Microvascular Endothelial Cells for Prevention and Treatment of BBB Dysfunction. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2021 Sep 13 [cited 2024 Aug 8];15:661838. Available from: www.frontiersin.org
237. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2024 Aug 29];300:141–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981208/>
238. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun*. 2007 Aug 1;21(6):727–35.
239. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Aug 26];53(1):151–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150310/>
240. Mattei D, Notter T. Basic Concept of Microglia Biology and Neuroinflammation in Relation to Psychiatry. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 29];44:9–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739307/>
241. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Aug 29];182:22–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103523/>
242. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity

- disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2024 Aug 30];17(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5374627/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289041/)
243. Genuneit J, Braig S, Brandt S, Wabitsch M, Florath I, Brenner H, et al. Infant atopic eczema and subsequent attention-deficit/hyperactivity disorder--a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Aug 30];25(1):51–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289041/>
 244. Mogensen N, Larsson H, Lundholm C, Almquist C. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence--a prospective population-based twin study. *Allergy* [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Aug 30];66(9):1224–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599704/>
 245. Jiang X, Shen C, Dai Y, Jiang F, Li S, Shen X, et al. Early food allergy and respiratory allergy symptoms and attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese children: A cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Aug 30];29(4):402–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524252/>
 246. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Aug 30];21(3):219–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23400216/>
 247. BIEDERMAN J, MILBERGER S, FARAONE S V., GUITE J, WARBURTON R. Associations between childhood asthma and ADHD: issues of psychiatric comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1994 [cited 2024 Aug 30];33(6):842–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083141/>
 248. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review.

- Allergy [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2024 Aug 30];65(12):1506–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2010.02449.x>
249. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Aug 30];38(1):12–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141851/>
 250. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Aug 30];56(3):234-240.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219489/>
 251. Nielsen TC, Nassar N, Shand AW, Jones H, Guastella AJ, Dale RC, et al. Association of Maternal Autoimmune Disease With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Aug 30];175(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111166/>
 252. Nardone S, Elliott E. The Interaction between the Immune System and Epigenetics in the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 30];10(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462204/>
 253. Bauman MD, Van de Water J. Translational opportunities in the prenatal immune environment: Promises and limitations of the maternal immune activation model. *Neurobiol Dis*. 2020 Jul 1;141:104864.
 254. Vuillermot S, Joodmardi E, Perlmann T, Ögren SO, Feldon J, Meyer U. Prenatal immune activation interacts with genetic Nurr1 deficiency in the development of attentional impairments. *J Neurosci* [Internet]. 2012 Jan 11 [cited 2024 Sep 1];32(2):436–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238080/>

255. Missig G, Mokler EL, Robbins JO, Alexander AJ, McDougale CJ, Carlezon WA. Perinatal Immune Activation Produces Persistent Sleep Alterations and Epileptiform Activity in Male Mice. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Sep 1];43(3):482–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984294/>
256. Bronson SL, Bale TL. Prenatal stress-induced increases in placental inflammation and offspring hyperactivity are male-specific and ameliorated by maternal antiinflammatory treatment. *Endocrinology* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 1];155(7):2635–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797632/>
257. Allard MJ, Brochu ME, Bergeron JD, Sebire G. Hyperactive behavior in female rats in utero-exposed to group B Streptococcus-induced inflammation. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];69:17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920305/>
258. Schaafsma W, Basterra LB, Jacobs S, Brouwer N, Meerlo P, Schaafsma A, et al. Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];106:291–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751257/>
259. Graciarena M, Depino AM, Pitossi FJ. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGF β 1 downregulation. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Sep 1];24(8):1301–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20600816/>
260. Golan HM, Lev V, Hallak M, Sorokin Y, Huleihel M. Specific neurodevelopmental damage in mice offspring following maternal inflammation during pregnancy. *Neuropharmacology* [Internet]. 2005

- [cited 2024 Sep 1];48(6):903–17. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829260/>
261. Bates V, Maharjan A, Millar J, Bilkey DK, Ward RD. Spared motivational modulation of cognitive effort in a maternal immune activation model of schizophrenia risk. *Behavioral neuroscience* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Sep 1];132(1):66–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553777/>
262. Li XW, Cao L, Wang F, Yang QG, Tong JJ, Li XY, et al. Maternal inflammation linearly exacerbates offspring age-related changes of spatial learning and memory, and neurobiology until senectitude. *Behavioural brain research* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 1];306:178–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992827/>
263. Missault S, Van den Eynde K, Vanden Berghe W, Franssen E, Weeren A, Timmermans JP, et al. The risk for behavioural deficits is determined by the maternal immune response to prenatal immune challenge in a neurodevelopmental model. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Sep 1];42:138–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24973728/>
264. Zhang Z, Bassam B, Thomas AG, Williams M, Liu J, Nance E, et al. Maternal inflammation leads to impaired glutamate homeostasis and up-regulation of glutamate carboxypeptidase II in activated microglia in the fetal/newborn rabbit brain. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];94:116–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27326668/>
265. Crum WR, Sawiak SJ, Chege W, Cooper JD, Williams SCR, Vernon AC. Evolution of structural abnormalities in the rat brain following in utero exposure to maternal immune activation: A longitudinal in vivo MRI study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Sep 1];63:50–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940258/>

266. Holloway T, Moreno JL, Umali A, Rayannavar V, Hodes GE, Russo SJ, et al. Prenatal stress induces schizophrenia-like alterations of serotonin 2A and metabotropic glutamate 2 receptors in the adult offspring: role of maternal immune system. *J Neurosci* [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2024 Sep 1];33(3):1088–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325246/>
267. da Silveira VT, Medeiros D de C, Ropke J, Guidine PA, Rezende GH, Moraes MFD, et al. Effects of early or late prenatal immune activation in mice on behavioral and neuroanatomical abnormalities relevant to schizophrenia in the adulthood. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Sep 1];58:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122258/>
268. Crum WR, Sawiak SJ, Chege W, Cooper JD, Williams SCR, Vernon AC. Evolution of structural abnormalities in the rat brain following in utero exposure to maternal immune activation: A longitudinal in vivo MRI study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Sep 1];63:50–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940258/>
269. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behavioral and Brain Functions*. 2010 Jun 9;6.
270. Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti-Yo Antibodies in Children With ADHD: First Results About Serum Cytokines. *J Atten Disord* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Sep 1];24(11):1497–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095560/>
271. Adriani W, Romano E, Pucci M, Pascale E, Cerniglia L, Cimino S, et al. Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder: a new epigenetic biomarker interacting with

- both genotype and auto-immunity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Sep 1];27(2):241–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822049/>
272. Önder A, Gizli Çoban Ö, Sürer Adanır A. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 1];25(1):43–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787596/>
 273. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9300724/>
 274. Oades RD. An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* [Internet]. 2011 Dec 23 [cited 2024 Sep 1];3(4):301–18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12402-011-0062-2>
 275. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, et al. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 2002 7:1 [Internet]. 2002 Jan 21 [cited 2024 Sep 1];7(1):72–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/4000919>
 276. Misener VL, Schachar R, Ickowicz A, Malone M, Roberts W, Tannock R, et al. Replication test for association of the IL-1 receptor antagonist gene, IL1RN, with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2004 [cited 2024 Sep 13];50(3):231–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365221/>
 277. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism - effects of medication. *Behavioral and Brain Functions* [Internet]. 2010 May 28

- [cited 2024 Sep 1];6(1):1–14. Available from:
<https://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-9081-6-29>
278. Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2024 Sep 1];63(10):935–45. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322307010980/fulltext>
 279. Vasta GR, Ahmed H, Nita-Lazar M, Banerjee A, Pasek M, Shridhar S, et al. Galectins as self/non-self recognition receptors in innate and adaptive immunity: an unresolved paradox. *Front Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 2];3(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811679/>
 280. He J, Baum LG. Galectin interactions with extracellular matrix and effects on cellular function. *Methods Enzymol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Sep 2];417:247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132509/>
 281. Chen HL, Liao F, Lin TN, Liu FT. Galectins and neuroinflammation. *Adv Neurobiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 2];9:517–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151395/>
 282. Rabinovich GA, Croci DO. Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity* [Internet]. 2012 Mar 23 [cited 2024 Sep 2];36(3):322–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22444630/>
 283. Stancic M, van Horssen J, Thijssen VL, Gabius HJ, van der Valk P, Hoekstra D, et al. Increased expression of distinct galectins in multiple sclerosis lesions. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2024 Sep 2];37(6):654–71. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2990.2011.01184.x>

284. da Rosa MM, de Aguiar Ferreira M, de Oliveira Lima CA, Santos Mendonça AC, Silva YM, Sharjeel M, et al. Alzheimer's disease: Is there a role for galectins? *Eur J Pharmacol*. 2021 Oct 15;909:174437.
285. Chen HL, Liao F, Lin TN, Liu FT. Galectins and neuroinflammation. *Adv Neurobiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 2];9:517–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151395/>
286. Kadoya T, Horie H. Structural and functional studies of galectin-1: a novel axonal regeneration-promoting activity for oxidized galectin-1. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2005 May 28 [cited 2024 Sep 3];6(4):375–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026256/>
287. Harrison FL. Soluble vertebrate lectins: ubiquitous but inscrutable proteins. *J Cell Sci* [Internet]. 1991 Sep 1 [cited 2024 Sep 3];100 (Pt 1)(1):9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1795032/>
288. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Sep 3];10(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18549522/>
289. McGraw J, Gaudet AD, Oschipok LW, Kadoya T, Horie H, Steeves JD, et al. Regulation of neuronal and glial galectin-1 expression by peripheral and central axotomy of rat primary afferent neurons. *Exp Neurol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Sep 3];195(1):103–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893752/>
290. Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, Cao L, Raddassi K, Hernandez SF, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. *Immunity* [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2024 Sep 3];37(2):249–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884314/>

291. Ge XN, Ha SG, Greenberg YG, Rao A, Bastan I, Blidner AG, et al. Regulation of eosinophilia and allergic airway inflammation by the glycan-binding protein galectin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2024 Sep 3];113(33):E4837–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457925/>
292. Seropian IM, Cerliani JP, Toldo S, Van Tassell BW, Ilarregui JM, González GE, et al. Galectin-1 controls cardiac inflammation and ventricular remodeling during acute myocardial infarction. *Am J Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Sep 3];182(1):29–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142379/>
293. Wang W, Park JW, Wang JL, Patterson RJ. Immunoprecipitation of spliceosomal RNAs by antisera to galectin-1 and galectin-3. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2006 Oct 15 [cited 2024 Sep 3];34(18):5166. Available from: [/pmc/articles/PMC1636441/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636441/)
294. Lthijssen V, Griffioen AW. Galectin-1 and -9 in angiogenesis: a sweet couple. *Glycobiology* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2024 Sep 3];24(10):915–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24861051/>
295. Dhirapong A, Lleo A, Leung P, Gershwin ME, Liu FT. The immunological potential of galectin-1 and -3. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 Sep 3];8(5):360–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064001/>
296. Law HL, Wright RD, Iqbal AJ, Norling L V., Cooper D. A Pro-resolving Role for Galectin-1 in Acute Inflammation. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2025 Jan 3];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265698/>
297. Toscano MA, Campagna L, Molinero LL, Cerliani JP, Croci DO, Ilarregui JM, et al. Nuclear factor (NF)- κ B controls expression of the immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1. *Mol Immunol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Sep 3];48(15–16):1940–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689853/>

298. Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, Cao L, Raddassi K, Hernandez SF, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. *Immunity* [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2024 Sep 3];37(2):249–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884314/>
299. Kurihara D, Ueno M, Tanaka T, Yamashita T. Expression of galectin-1 in immune cells and glial cells after spinal cord injury. *Neurosci Res*. 2010 Mar 1;66(3):265–70.
300. Parikh NU, Aalinkeel R, Reynolds JL, Nair BB, Sykes DE, Mammen MJ, et al. Galectin-1 suppresses methamphetamine induced neuroinflammation in human brain microvascular endothelial cells: Neuroprotective role in maintaining blood brain barrier integrity. *Brain Res* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 3];1624:175–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26236024/>
301. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2024 Sep 3];16(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16840800/>
302. Zhou JY, Afjehi-Sadat L, Asress S, Duong DM, Cudkowicz M, Glass JD, et al. Galectin-3 is a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: Discovery by a proteomics approach. *J Proteome Res* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2024 Sep 4];9(10):5133–41. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr100409r>
303. Radosavljevic G, Volarevic V, Jovanovic I, Milovanovic M, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. *Immunol Res* [Internet]. 2012 Apr 15 [cited 2024 Sep 4];52(1–2):100–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-012-8286-6>
304. Flores-Ibarra A, Vértessy S, Medrano FJ, Gabius HJ, Romero A. Crystallization of a human galectin-3 variant with two ordered segments in the shortened N-terminal tail. *Scientific Reports* 2018 8:1

- [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2024 Sep 4];8(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-28235-x>
305. Zhao Z, Xu X, Cheng H, Miller MC, He Z, Gu H, et al. Galectin-3 N-terminal tail prolines modulate cell activity and glycan-mediated oligomerization/phase separation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021 May 11 [cited 2024 Sep 4];118(19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33952698/>
306. Lozinski BM, Ta K, Dong Y. Emerging role of galectin 3 in neuroinflammation and neurodegeneration. *Neural Regen Res* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Sep 4];19(9):2004–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38227529/>
307. Kaltner H, Seyrek K, Heck A, Sinowatz F, Gabius HJ. Galectin-1 and galectin-3 in fetal development of bovine respiratory and digestive tracts: Comparison of cell type-specific expression profiles and subcellular localization. *Cell Tissue Res*. 2002;307(1):35–46.
308. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2006 Apr [cited 2024 Sep 4];1760(4):616–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478649/>
309. Comte I, Kim Y, Young CC, van der Harg JM, Hockberger P, Bolam PJ, et al. Galectin-3 maintains cell motility from the subventricular zone to the olfactory bulb. *J Cell Sci* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2024 Sep 4];124(Pt 14):2438–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21693585/>
310. Galectin-3 promotes neural cell adhesion and neurite growth - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9843155/>
311. Pasquini LA, Millet V, Hoyos HC, Giannoni JP, Croci DO, Marder M, et al. Galectin-3 drives oligodendrocyte differentiation to control myelin integrity and function. *Cell Death Differ* [Internet]. 2011 Nov

- [cited 2024 Sep 4];18(11):1746–56. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21566659/>
312. Srejavic I, Selakovic D, Jovicic N, Jakovljević V, Lukic ML, Rosic G. Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. *Biomolecules* 2020, Vol 10, Page 798 [Internet]. 2020 May 21 [cited 2024 Sep 4];10(5):798. Available from:
<https://www.mdpi.com/2218-273X/10/5/798/htm>
313. Işık Ü, Kılıç F, Demirdaş A, Aktepe E, Avşar PA. Serum Galectin-3 Levels in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Sep 4];17(3):256–61. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151128/>
314. Jeon SB, Yoon HJ, Chang CY, Koh HS, Jeon SH, Park EJ. Galectin-3 exerts cytokine-like regulatory actions through the JAK-STAT pathway. *J Immunol* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2024 Sep 4];185(11):7037–46. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980634/>
315. Burguillos MA, Svensson M, Schulte T, Boza-Serrano A, Garcia-Quintanilla A, Kavanagh E, et al. Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Rep* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2024 Sep 4];10(9):1626–38. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753426/>
316. Jiang HR, Al Rasebi Z, Mensah-Brown E, Shahin A, Xu D, Goodyear CS, et al. Galectin-3 deficiency reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2024 Sep 4];182(2):1167–73. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124760/>
317. Rahimian R, Lively S, Abdelhamid E, Lalancette-Hebert M, Schlichter L, Sato S, et al. Delayed Galectin-3-Mediated Reprogramming of Microglia After Stroke is Protective. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019

- Sep 15 [cited 2024 Sep 25];56(9):6371–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-1527-0>
318. Xue S, Lozinski BM, Ghorbani S, Ta K, D’Mello C, Wee Yong V, et al. Elevated Galectin-3 Is Associated with Aging, Multiple Sclerosis, and Oxidized Phosphatidylcholine-Induced Neurodegeneration. *J Neurosci* [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2024 Sep 4];43(25):4725–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37208177/>
 319. Pardo E, Barake F, Godoy JA, Oyanadel C, Espinoza S, Metz C, et al. GALECTIN-8 Is a Neuroprotective Factor in the Brain that Can Be Neutralized by Human Autoantibodies. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Sep 5];56(11):7774–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119556/>
 320. Jia J, Abudu YP, Claude-Taupin A, Gu Y, Kumar S, Choi SW, et al. Galectins Control mTOR in Response to Endomembrane Damage. *Mol Cell* [Internet]. 2018 Apr 5 [cited 2024 Sep 5];70(1):120-135.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625033/>
 321. Falcon B, Noad J, McMahon H, Randow F, Goedert M. Galectin-8-mediated selective autophagy protects against seeded tau aggregation. *J Biol Chem* [Internet]. 2018 Feb 16 [cited 2024 Sep 5];293(7):2438–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282296/>
 322. Staring J, Von Castelmur E, Blomen VA, Van Den Hengel LG, Brockmann M, Baggen J, et al. PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of Picornaviridae. *Nature* [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2024 Sep 5];541(7637):412–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077878/>
 323. Cárcamo C, Pardo E, Oyanadel C, Bravo-Zehnder M, Bull P, Cáceres M, et al. Galectin-8 binds specific beta1 integrins and induces polarized spreading highlighted by asymmetric lamellipodia in Jurkat T cells. *Exp Cell Res* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2024 Sep 5];312(4):374–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368432/>

324. Hadari YR, Arbel-Goren R, Levy Y, Amsterdam A, Alon R, Zakut R, et al. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. *J Cell Sci* [Internet]. 2000 [cited 2024 Sep 5];113 (Pt 13)(13):2385–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852818/>
325. Norambuena A, Metz C, Vicuña L, Silva A, Pardo E, Oyanadel C, et al. Galectin-8 induces apoptosis in Jurkat T cells by phosphatidic acid-mediated ERK1/2 activation supported by protein kinase A down-regulation. *J Biol Chem* [Internet]. 2009 May 8 [cited 2024 Sep 5];284(19):12670–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19276072/>
326. Massardo L, Metz C, Pardo E, Mezzano V, Babul M, Jarpa E, et al. Autoantibodies against galectin-8: their specificity, association with lymphopenia in systemic lupus erythematosus and detection in rheumatoid arthritis and acute inflammation. *Lupus* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep 5];18(6):539–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395456/>
327. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WPP, Rahman HS. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2024 Sep 5];9(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30405405/>
328. Song J, Lou J, Jiang C, Bai H, Chen S, Xing Y, et al. The expression of Galectins-8 and its effect on neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *Names*. 2023 Jan 13 [cited 2024 Sep 5]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
329. Mishra R, Grzybek M, Niki T, Hirashima M, Simons K. Galectin-9 trafficking regulates apical-basal polarity in Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010 Oct 12 [cited 2024 Sep 6];107(41):17633–8. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1012424107>

330. Harwood NMK, Golden-Mason L, Cheng L, Rosen HR, Mengshol JA. HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Sep 6];99(3):495–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475932/>
331. Heusschen R, Griffioen AW, Thijssen VL. Galectin-9 in tumor biology: a jack of multiple trades. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 Aug [cited 2024 Sep 6];1836(1):177–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23648450/>
332. Premeaux TA, D’Antoni ML, Abdel-Mohsen M, Pillai SK, Kallianpur KJ, Nakamoto BK, et al. Elevated cerebrospinal fluid Galectin-9 is associated with central nervous system immune activation and poor cognitive performance in older HIV-infected individuals. *J Neurovirol* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2024 Sep 6];25(2):150–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478799/>
333. Steelman AJ, Li J. Astrocyte galectin-9 potentiates microglial TNF secretion. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2014 Aug 27 [cited 2024 Sep 6];11(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12974-014-0144-0>
334. Ma CJ, Li GY, Cheng YQ, Wang JM, Ying RS, Shi L, et al. Cis association of galectin-9 with Tim-3 differentially regulates IL-12/IL-23 expressions in monocytes via TLR signaling. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 14 [cited 2024 Sep 6];8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23967307/>
335. Steelman AJ, Li J. Astrocyte galectin-9 potentiates microglial TNF secretion. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2014 Aug 27 [cited 2024 Sep 6];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158758/>
336. Chen ZQ, Yu H, Li HY, Shen HT, Li X, Zhang JY, et al. Negative regulation of glial Tim-3 inhibits the secretion of inflammatory factors and modulates microglia to antiinflammatory phenotype after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *CNS Neurosci Ther*

- [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Sep 6];25(6):674–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cns.13100>
337. Leitner GR, Wenzel TJ, Marshall N, Gates EJ, Klegeris A. Targeting toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2024 Sep 6];23(10):865–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580163/>
338. Kajitani K, Yanagimoto K, Nakabeppu Y. Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Sep 7];234(19):2919–27. Available from: <https://kyushu-u.elsevierpure.com/en/publications/serum-galectin-3-but-not-galectin-1-levels-are-elevated-in-schizo>
339. Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, Usta A. Serum galectin-3 levels are decreased in schizophrenia. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Sep 7];42(4):398. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157549/>
340. Yüksel RN, Göverti D, Kahve AC, Çakmak IB, Yücel Ç, Göka E. Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Patients with Schizophrenia and their Unaffected Siblings. *Psychiatr Q* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Sep 7];91(3):715–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157549/>
341. Cristinapetralia M, Ciurleo R, Bramanti A, Bramanti P, Saraceno A, Mangano K, et al. Transcriptomic Data Analysis Reveals a Down-Expression of Galectin-8 in Schizophrenia Hippocampus. *Brain Sci* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Sep 7];11(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439592/>
342. Selahaddin E, Bahadır D, Sengul S, Seyithan T, Hasan U, Gülcin E, et al. Serum Galectin-1, Galectin-9, and YKL-40 levels in bipolar disorder and their relationship with cognitive functions. *Brain Behav* [Internet].

- 2024 Feb 1 [cited 2024 Sep 7];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38346720/>
343. Yüksel Aytekin M, Civan Kahve A, Ekinci RN, Sakallı Nural A, Çakmak IB, Ayaz Naycı N, et al. Evaluation of galectin-1 and galectin-3 levels in patients with bipolar disorder: is galectin-3 associated with treatment response? *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2024 Dec 2 [cited 2025 Jan 5];46:e20243535. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/bz48xDhVnX9n9z4ZDjPvPRd/>
 344. King DR, Salako DC, Arthur-Bentil SK, Rubin AE, Italiya JB, Tan JS, et al. Relationship between novel inflammatory biomarker galectin-3 and depression symptom severity in a large community-based sample. *J Affect Disord* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2024 Sep 7];281:384. Available from: [/pmc/articles/PMC7856258/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37859448/)
 345. Karadogan ZN, Tanir Y, Karayagmurlu A, Kucukgergin C, Coskun M. Higher Levels of Galectin-1 and Galectin-3 in Young Subjects with Autism Spectrum Disorder Compared to Unaffected Siblings and Healthy Controls. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Sep 7];21(4):749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37859448/>
 346. Tanır Y, Gülle ZN, Uncu GS, Baki AM, Vural P, Soyulu N, et al. Elevated Serum Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Children With Specific Learning Disorder: A Case Control Study. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Sep 7];20(7):609–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37409365/>
 347. Artık A, Kocaman O, Kara H, Tuncer SÇ. Galectin-3 levels in school aged children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil*. 2023;69(5).
 348. Sakaguchi M, Arruda-Carvalho M, Kang NH, Imaizumi Y, Poirier F, Okano H, et al. Impaired spatial and contextual memory formation in galectin-1 deficient mice. *Mol Brain* [Internet]. 2011 [cited 2024 Sep 7];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884595/>

349. Sartim AG, Sartim MA, Cummings RD, Dias-Baruffi M, Joca SR. Impaired emotional response to stress in mice lacking galectin-1 or galectin-3. *Physiol Behav*. 2020 Jun 1;220:112862.
350. Wu L, Zhao Q, Zhu X, Peng M, Jia C, Wu W, et al. A Novel Function of MicroRNA Let-7d in Regulation of Galectin-3 Expression in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rat Brain. *Brain Pathology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Sep 7];20(6):1042. Available from: [/pmc/articles/PMC8094722/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724585/)
351. Wu LH, Peng M, Yu M, Zhao QL, Li C, Jin YT, et al. Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuromolecular Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Sep 7];17(2):137–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724585/>
352. The Examination of Galectin-3 Levels in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. 2023 [cited 2024 Sep 7]; Available from: www.ejmi.org
353. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
354. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 9];36(7):980–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204677/>
355. Nishiyama T, Sumi S, Hospital KM, Watanabe H, Suzuki F, Daigaku F, et al. The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) for DSM-5: A Validation

- for Neurodevelopmental Disorders in Japanese Outpatients. 2019 [cited 2024 Sep 9]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.2.12076/v1>
356. Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T) | Request PDF [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/284696145_Reliability_and_Validity_of_Schedule_for_Affective_Disorders_and_Schizophrenia_for_School_Age_Children-Present_and_Lifetime_Version-Turkish_Version_K-SADS-PL-T
357. Kaner S, Büyüköztürk Ş, Işeri E. Conners anababa dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa: Türkiye stardardizasyon çalışması. Noropsikiyatri Arsivi [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 9];50(2):100–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/272802235_Conners_Anababa_Dereceleme_Olcegi-Yenilenmis_Kisa_Turkiye_Stardardizasyon_Calismasi
358. Dereboy C, Sener S. Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlamasi-2. 1997 [cited 2024 Sep 9]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/313056116>
359. WISC-R, Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised - Google Books [Internet]. [cited 2024 Sep 9].
360. Öner Necla. Türkiye’de kullanılan psikolojik testler : bir başvuru kaynağı. 2006 [cited 2024 Sep 9];
361. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği | TOAD [Internet]. [cited 2024 Sep 9].
362. Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future. Children [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Sep 21];10(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9856894/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39856894/)
363. Küppers E, Beyer C. Dopamine regulates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in cultured embryonic mouse striatal cells.

- Neuroreport [Internet]. 2001 May 8 [cited 2024 Sep 21];12(6):1175–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338187/>
364. Henningsson S, Borg J, Lundberg J, Bah J, Lindström M, Ryding E, et al. Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor is associated with serotonin transporter but not serotonin-1A receptor availability in men. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2024 Sep 21];66(5):477–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19500776/>
365. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Sep 21];66(2):198–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434997/>
366. Chapleau CA, Larimore JL, Theibert A, Pozzo-Miller L. Modulation of dendritic spine development and plasticity by BDNF and vesicular trafficking: fundamental roles in neurodevelopmental disorders associated with mental retardation and autism. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep 21];1(3):185–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966931/>
367. Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M, Sanchez-Mora C, Palomar G, Valero S, et al. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2024 Sep 21];16(6):1267–75. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017/S1461145712001629>
368. Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, Cao L, Raddassi K, Hernandez SF, et al. Galectin-1 Deactivates Classically Activated Microglia and Protects from Inflammation-Induced Neurodegeneration. *Immunity* [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2024 Sep 22];37(2):249–63. Available from: <http://www.cell.com/article/S1074761312003238/fulltext>

369. Aalinkeel R, Mangum CS, Abou-Jaoude E, Reynolds JL, Liu M, Sundquist K, et al. Galectin-1 Reduces Neuroinflammation via Modulation of Nitric Oxide-Arginase Signaling in HIV-1 Transfected Microglia: a Gold Nanoparticle-Galectin-1 “Nanoplex” a Possible Neurotherapeutic? *Journal of Neuroimmune Pharmacology* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Sep 22];12(1):133–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-016-9723-4>
370. Parikh NU, Aalinkeel R, Reynolds JL, Nair BB, Sykes DE, Mammen MJ, et al. Galectin-1 suppresses methamphetamine induced neuroinflammation in human brain microvascular endothelial cells: Neuroprotective role in maintaining blood brain barrier integrity. *Brain Res* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 22];1624:175–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26236024/>
371. Chang-Hong R, Wada M, Koyama S, Kimura H, Arawaka S, Kawanami T, et al. Neuroprotective effect of oxidized galectin-1 in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2005 Jul 1;194(1):203–11.
372. Quintá H, Pasquini J, ... GRCD&, 2014 undefined. Glycan-dependent binding of galectin-1 to neuropilin-1 promotes axonal regeneration after spinal cord injury. *nature.com*HR Quintá, JM Pasquini, GA Rabinovich, LA PasquiniCell Death & Differentiation, 2014•nature.com [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 22];21(6):941–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/cdd201414>
373. Artik A. The Examination of Galectin-3 Levels in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Eurasian Journal of Medical Investigation*. 2023;414–8.
374. Brunner SM, Farzi A, Locker F, Holub BS, Drexel M, Reichmann F, et al. GAL3 receptor KO mice exhibit an anxiety-like phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 May 13 [cited 2025 Jan 5];111(19):7138–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782539/>

375. Srejovic I, Selakovic D, Jovicic N, Jakovljević V, Lukic ML, Rosic G. Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. *Biomolecules* 2020, Vol 10, Page 798 [Internet]. 2020 May 21 [cited 2024 Sep 25];10(5):798. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/5/798/htm>
376. Pasquini LA, Millet V, Hoyos HC, Giannoni JP, Croci DO, Marder M, et al. Galectin-3 drives oligodendrocyte differentiation to control myelin integrity and function. *Cell Death & Differentiation* 2011 18:11 [Internet]. 2011 May 13 [cited 2024 Sep 25];18(11):1746–56. Available from: <https://www.nature.com/articles/cdd201140>
377. Thomas L, Pasquini LA. Galectin-3-mediated glial crosstalk drives oligodendrocyte differentiation and (Re)myelination. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2024 Sep 25];12:407739. Available from: www.frontiersin.org
378. Yan YP, Lang BT, Vemuganti R, Dempsey RJ. Galectin-3 mediates post-ischemic tissue remodeling. *Brain Res.* 2009 Sep 8;1288:116–24.
379. Yip PK, Carrillo-Jimenez A, King P, Vilalta A, Nomura K, Chau CC, et al. Galectin-3 released in response to traumatic brain injury acts as an alarmin orchestrating brain immune response and promoting neurodegeneration. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. 2017 Jan 27 [cited 2024 Sep 25];7(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep41689>
380. Kim DS, Stanaway IB, Rajagopalan R, Bernbaum JC, Solot CB, Burnham N, et al. Results of Genome-Wide Analyses on Neurodevelopmental Phenotypes at Four-Year Follow-Up following Cardiac Surgery in Infancy. *PLoS One*. 2012 Sep 25;7(9).
381. Jandl M, Steyer J, Kaschka WP. Adolescent attention deficit hyperactivity disorder and susceptibility to psychosis in adulthood: a review of the literature and a phenomenological case report. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Nov 25];6(1):11–20. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1751-7893.2011.00293.x>

382. Gudmundsson OO, Walters GB, Ingason A, Johansson S, Zayats T, Athanasiu L, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry* 2019 9:1 [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2024 Nov 25];9(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0599-y>
383. Guo Y, Li J, Hu R, Luo H, Zhang Z, Tan J, et al. Associations between ADHD and risk of six psychiatric disorders: a Mendelian randomization study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jan 5];24(1):1–9. Available from: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-024-05548-y>
384. Hasan A, Schneider M, Schneider-Axmann T, Ruge D, Retz W, Rösler M, et al. A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jan 5];67(2):74–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295893/>
385. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Maibing CM, Nordentoft M, Thomsen PH. Association between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in childhood and schizophrenia later in adulthood. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 5];29(4):259–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24016863/>
386. Liang T, Ma C, Wang T, Deng R, Ding J, Wang W, et al. Galectin-9 Promotes Neuronal Restoration via Binding TLR-4 in a Rat Intracerebral Hemorrhage Model. *Neuromolecular Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Sep 30];23(2):267–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12017-020-08611-5>
387. Burman J, Svenningsson A. Cerebrospinal fluid concentration of Galectin-9 is increased in secondary progressive multiple sclerosis. *J*

- Neuroimmunol [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2024 Sep 30];292:40–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943957/>
388. Wang X, Niu Y, Yue C xi, Fu S, Wang R tao. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Psychiatr Res [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Sep 30];119:102–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593867/>
389. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology [Internet]. 1982 [cited 2025 Jan 5];143(1):29–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7063747/>
390. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. Metabolism [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jan 5];64(3 Suppl 1):S11–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25467847/>

8. EKLER

Ek-1. Gönüllü Onam Formları

ÇALIŞMA GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütülen **“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuklarda Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-8 ve Galektin-9 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”** isimli araştırma kapsamında KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuruda bulunan çocuklar değerlendirilecektir.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

DEHB hem yaygın hem de nadir genetik varyantların yanı sıra çoklu çevresel risk faktörlerini içeren karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Çevresel risk faktörleri içinde, maternal enfeksiyon, maternal sigara kullanımı, maternal obezite, maternal kötü beslenme ve annenin kirleticilere maruz kalması gibi inflamasyonla ilişkili birçok faktörü içeren erken çevresel faktörlerin de DEHB etiyolojisinde rol oynadığına işaret edilmektedir. Özellikle erken gelişim sırasında deneyimlenen çevresel faktörlerin, epigenetik sinyalleme yoluyla nöral gelişim üzerindeki gen ekspresyonunu uzun süreli ve kalıcı bir şekilde etkileyebileceği bilinmektedir. Bu bağlamda DEHB için erken dönem risk faktörlerinin birçoğunun rahim içi ortamın inflamatuvar profilini arttırması ile erken gelişim sırasında inflamasyona maruz kalmanın nöroinflamasyona yol açtığı ve DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Araştırmaya çalışma grubu olarak DEHB tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 6-12 yaş arası 40 vakanın dâhil edilmesi hedeflenmektedir.

Eğer kabul ederseniz çocuğunuzu bu araştırmaya çalışma grubu olarak dâhil etmek istiyoruz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Gönüllü olarak çocuğunuzun çalışmaya katılmasını kabul ettiğinizi gösteren araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmamıza katılmayı kabul ederseniz çalışmacının da yardımı ile Sosyodemografik Veri Formu'nu doldurmanız sağlanacak ve sonrasında çalışmacı tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanacak. Sonrasında hem sizin hem çocuğunuzun öğretmeninin ayrı olarak doldurması istenilen Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş (CÖDÖ-YK) Kısa Formu, yalnız sizin dolduracağınız Conners Aile Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CABDÖ- YK) verilerek eksiksiz şekilde doldurulmuş olarak çalışmacıya ulaştırmanız istenecektir. Çocuğunuzdan galektin kan düzeyi ölçümü için sabah 08.00 ile 10.00 arasında 1 adet tüpe ön kolundan 5 mL venöz kan örneği alınacaktır. Son olarak psikolog tarafından zekâ puanının belirlenmesi amacıyla WISC-R testi uygulanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz. Yine çalışmadan önce aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

Araştırma ile ilgili olarak onam verme dışında sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda 40'ar çocuk olmak üzere toplamda 80 çocuk katılacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması için öngörülen süre KTÜ Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde belirlenen gün ve saatlerde bir gün olup, bunun dışında belli bir katılım süresi içermemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın size ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar ülkemiz ve dünya çapında literatüre katkı sağlayacaktır. Öte yandan, bireysel olarak herhangi bir ek kazanç elde etmeniz öngörülmemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu uygulamalar içinde kan alma işlemi sırasında gerçekleşebilecek olası riskleri (şişme, kızarma, kan alma yerinde ağrı gibi) dışında bilinen herhangi bir riski yoktur. Bu risklere yönelik gerekli önlemler alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma tasarımında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Klinik görüşme, uygulanması gereken test ya da doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan katılımcılar çalışma için değerlendirmeye alınmayacaktır. Bunun dışında çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamaz durumda başka herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma tasarımında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı çocuğunuzun bir zarar görmesi beklenmemektedir. Kan alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir ve az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon durumu oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma kesitsel (takibi olmayan) ve herhangi bir girişimsel tedavi veya ilaç tedavisi içermediğinden önemli bir sorun çıkması beklenmemektedir. Bununla

birlikte, ilgili tetkikler esnasında oluşabilecek sorunlar için Dr. Züleyha Ulusoy'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi desteklemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde

kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İM ZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütülen **“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuklarda Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-8 ve Galektin-9 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”** isimli araştırma kapsamında KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuruda bulunan çocuklar değerlendirilecektir.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

DEHB hem yaygın hem de nadir genetik varyantların yanı sıra çoklu çevresel risk faktörlerini içeren karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Çevresel risk faktörleri içinde, maternal enfeksiyon, maternal sigara kullanımı, maternal obezite, maternal kötü beslenme ve annenin kirleticilere maruz kalması gibi inflamasyonla ilişkili birçok faktörü içeren erken çevresel faktörlerin de DEHB etiyolojisinde rol oynadığına işaret edilmektedir. Özellikle erken gelişim sırasında deneyimlenen çevresel faktörlerin, epigenetik sinyalleme yoluyla nöral gelişim üzerindeki gen ekspresyonunu uzun süreli ve kalıcı bir şekilde etkileyebileceği bilinmektedir. Bu bağlamda DEHB için erken dönem risk faktörlerinin birçoğunun rahim içi ortamın inflamatuvar profilini arttırması ile erken gelişim sırasında inflamasyona maruz kalmanın nöroinflamasyona yol açtığı ve DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Eğer kabul ederseniz çocuğunuzu bu araştırmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dâhil etmek istiyoruz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Gönüllü olarak çocuğunuzun çalışmaya katılmasını kabul ettiğinizi gösteren araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmamıza katılmayı kabul ederseniz çalışmacının da yardımı ile Sosyodemografik Veri Formu'nu doldurmanız sağlanacak ve sonrasında çalışmacı tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanacak.

Sonrasında size Conners Aile Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CABDÖ- YK) verilerek eksiksiz şekilde doldurulmuş olarak çalışmacıya ulaştırmanız istenecektir. Çocuğunuzdan galektin kan düzeyi ölçümü için sabah 08.00 ile 10.00 arasında 1 adet tüpe ön kolundan 5 mL venöz kan örneği alınacaktır. Son olarak psikolog tarafından zekâ puanının belirlenmesi amacıyla WISC-R testi uygulanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz. Yine çalışmadan önce aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

Araştırma ile ilgili olarak onam verme dışında sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda 40'ar çocuk olmak üzere toplamda 80 çocuk katılacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması için öngörülen süre KTÜ Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde belirlenen gün ve saatlerde bir gün olup bunun dışında belli bir katılım süresi içermemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın size ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar ülkemiz ve dünya çapında literatüre katkı sağlayacaktır. Öte yandan, bireysel olarak herhangi bir ek kazanç elde etmeniz öngörülmemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu uygulamalar içinde kan alma işlemi sırasında gerçekleşebilecek olası riskleri (şişme, kızarma, kan alma yerinde ağrı gibi) dışında bilinen herhangi bir riski yoktur. Bu risklere yönelik gerekli önlemler alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINICALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Klinik görüşme, uygulanması gereken test ya da doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan katılımcılar çalışma için değerlendirmeye alınmayacaktır. Bunun dışında çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamaz durumda başka herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı çocuğunuzun bir zarar görmesi beklenmemektedir. Kan alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir ve az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon durumu oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma kesitsel (takibi olmayan) ve herhangi bir girişimsel tedavi veya ilaç tedavisi içermediğinden önemli bir sorun çıkması beklenmemektedir. Bununla birlikte, ilgili tetkikler esnasında oluşabilecek sorunlar için Dr. Züleyha Ulusoy'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi desteklemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar

vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul

ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Dosya No:

Tarih:

Telefon No:

Hasta:

Ad-Soyad:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi ve Yeri:

Yaş:

Kaçıncı sınıf:

Boy:

VA:

VKİ persentil değeri:

Tıbbi hastalık öyküsü:

Psikiyatrik hastalık öyküsü:

Sigara-alkol-madde kullanım öyküsü:

İlaç kullanımı:

ANNE

BABA

Ad-Soyad:

Yaş:

Eğitim:

Meslek:

Tıbbi Hastalık:

Ruhsal Hastalık:

Soy Hastalığı:

Sigara/Alkol/Madde Kullanımı:

Anne-Baba Akrabalığı:

Anne-Baba Birlikteliği:

Kardeş:

Sayısı:

Sıralama:

Tıbbi Hastalık:

Ruhsal Hastalık:

Aile:

Ailede Yaşayan Kişi Sayısı:

Yerleşim Yeri:

Aylık Toplam Gelir: Gelir giderden az / Gelir gidere denk / Gelir giderden fazla

Prenatal-Natal-Postnatal ve Gelişim Öyküsü:

Gebelik Döneminde Tıbbi Hastalık:

Kuvöz Bakımı:

Gebelik Döneminde Ruhsal Hastalık:

Sarılık/Fototerapi:

Düşük Tehdidi:

Enfeksiyon:

Tüp Bebek:

Anne Sütü Alma:

Annenin Doğum Yaşı:

Oturma:

Gebelikte İlaç Kullanımı:

Yürüme:

Term/Preterm/Postterm:

Tek Kelime:

NSVY/CS:

Cümle:

Forseps/Vakum:

Tuvalet Eğitimi:

Doğum Kilosu/Boyu:

Havale Öyküsü:

Doğumda Asfiksi/Siyanoz:

Alerji Öyküsü:

Operasyon Öyküsü:

Travma Öyküsü:

Eğitim Öyküsü:

Kaçıncı sınıf:

Kreş/Anaokulu Öyküsü:

Süresi:

Okuma-Yazma:

Zamanı:

Okul Başarısı:

Akran İlişkisi:

Okul Uyumu:



**Ek-3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni
Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Kısa Form Örneği (ÇDŞG-ŞY)**

GDÖ				c.Kaşık-BB			
1.Şimdiki	_____			d.Hızlı döngülü			
2.Geçmiş en kötü	_____			11.a.DSM-III-R			
3.Geçmiş en iyi	_____			b.DSM-IV			
DEPRESYON (Ek 1)				12.Siklotimi			
1.Çökkün duygudurum	_____	_____	_____	13.BB-BTA			
2.Disforik duygudurum	_____	_____	_____	14.Şizoafektif-manik			
3.Değişiklik	_____	_____	_____	PSİKOZ (Ek 2)			
4.a.Uykuya dalmakta güçlük	_____	_____	_____	Varsanılar			
b.Blünme	_____	_____	_____	1.a.Sözel olmayan		_____	_____
c.Erken uyanma	_____	_____	_____	1.b.Komut veren		_____	_____
d.Uyku düzeni bozukluğu	_____	_____	_____	1.c.Yorum yapan		_____	_____
e.Dinlendirmeyen uyku	_____	_____	_____	1.d.Birbiriyle konuşan		_____	_____
f.Fazla uyuma	_____	_____	_____	1.e.Sesli düşünce		_____	_____
5.Enerji azlığı	_____	_____	_____	1.f.Diğer sözel		_____	_____
6.a.Düşüncede yavaşlama	_____	_____	_____	2.a.Kafa içi		_____	_____
b.Kararsızlık	_____	_____	_____	2.b.Dışardan		_____	_____
7.a.İştah azalması	_____	_____	_____	2.c.Her ikisi		_____	_____
b.Kilo kaybı	_____	_____	_____	3.Görsel		_____	_____
c.Artmış iştah	_____	_____	_____	4.Dokunma		_____	_____
d.Kilo alma	_____	_____	_____	5.Koku		_____	_____
8.a.Ajitasyon	_____	_____	_____	6.Yanılsama		_____	_____
b.Psikomotor yavaşlama	_____	_____	_____	7.Kültürel kabul		_____	_____
9.a.Değersizlik hissi	_____	_____	_____	8.Süre		_____	_____
b.Suçluluk duygusu	_____	_____	_____	9.DB ile birlikte		_____	_____
10.Çaresizlik, karamsarlık	_____	_____	_____	10.Travma ile birlikte		_____	_____
11.Reddedilme duyarlılığı	_____	_____	_____	11.Madde/organik ile birlikte		_____	_____
Diğer kriterler				12.Tetikleyici		_____	_____
1.Tetikleyici	_____	_____	_____	13.Süre>1 hafta		_____	_____
2.Mens ile belirtiler	_____	_____	_____	Sannılar		_____	_____
3.a.Sosyal	_____	_____	_____	1.Büyüklük		_____	_____
b.Aile	_____	_____	_____	2.Suçluluk		_____	_____
c.Okul	_____	_____	_____	3.Kontrol edilme		_____	_____
4.MDB	_____	_____	_____	4.Bedensel		_____	_____
5.a.DSM-III-R	_____	_____	_____	4.a.Yalnızca duygulanım atağı		_____	_____
b.DSM-IV	_____	_____	_____	5.Nihilizm		_____	_____
6.Mevsimsel	_____	_____	_____	6.Düşünce yayınlanma		_____	_____
7.Atipik depresyon	_____	_____	_____	7.Düşünce sokulma		_____	_____
8.Psikotik MDB	_____	_____	_____	8.Düşünce çalınma		_____	_____
9.Şizoafektif-Dep	_____	_____	_____	9.Mesaj alma		_____	_____
10.Distimi	_____	_____	_____	10.Zarar görme		_____	_____
11.Distimi primer	_____	_____	_____	11.Düşünce okunma		_____	_____
12.Distimi sekonder	_____	_____	_____	12.Referans		_____	_____
13.BTA-DB	_____	_____	_____	13.Diğer		_____	_____
14.Deprime uyum bozukluğu	_____	_____	_____	14.Ailesel		_____	_____
MANİ (Ek 1)				15.Birden fazla		_____	_____
1.Büyüklük	_____	_____	_____	16.MDB ya da mani		_____	_____
2.Basıncı konuşma	_____	_____	_____	17.Madde/tıbbi hastalık		_____	_____
3.Yargılama zayıflığı	_____	_____	_____	18.Çökkün/ kabarmış duygulanım		_____	_____
4.Dikkat dağınıklığı	_____	_____	_____	19.Tetikleyici		_____	_____
5.Fiziksel huzursuzluk	_____	_____	_____	20.Süre>1 hafta		_____	_____
6.Alkol, madde etkisi	_____	_____	_____	Diğer psikotik belirtiler			
7.Süresi	_____	_____	_____	1.a.Künt duygulanım		_____	_____
8.İşlevsellikte bozulma				b.Uyumsuz duygulanım		_____	_____
a.Sosyal	_____	_____	_____	2.a.Enkoherans		_____	_____
b.Ailesiyle	_____	_____	_____	b.Çağrışım çözülmesi		_____	_____
c.Okulda	_____	_____	_____	3.Kataton		_____	_____
d.Hastanede yatma	_____	_____	_____	İşlevsellik			
e.Diğer	_____	_____	_____	1. okul		_____	_____
9.a.DSM-III-R	_____	_____	_____	2.akran		_____	_____
b.DSM-IV	_____	_____	_____	3.aile		_____	_____
10.a.Manik-BB	_____	_____	_____	4.öz bakım		_____	_____
b.Depresyon-BB	_____	_____	_____	1.Seyir a.Subkronik		_____	_____
				b.Kronik		_____	_____

c. Akut-subkronik	_____	n. diğ er	_____
d. Akut-kronik	_____	2. Korkunun aş ırılığ ı	1. _____
e. Remisyon	_____	3. Süre (6 ay ve üstü)	_____
2. Eşlik eden özellikler	_____	4. Bozulma	a. Sosyal _____ b. Aile _____ c. Okul _____
1. Prognostik özellikler a. _____ b. _____ c. _____		5. Tetikleyici	_____
2. Prognoz a. İyi _____ b. Orta _____		6. a. DSM-III-R _____ b. DSM-IV _____	
c. Kötü _____		7. a. Hayvan tipi _____ b. Doğ al çevre tipi _____ c. Kan _____ d. Durumsal tip _____ e. Diğ er tip _____	
PANİK (Ek 3)		8. Agorafobi _____	
1. Dispne _____	_____	9. Agorafobili panik _____	
2. Baş dönmesi _____	_____	YAYGIN ANKSİYETE (Ek 3)	
3. Çarpıntı _____	_____	1. Geçmi, ş davranış _____	_____
4. Titreme _____	_____	2. Yeterlilik _____	_____
5. Terleme _____	_____	3. Rahatlatılma _____	_____
6. Boğ ulma hissi _____	_____	4. Endişeleri kontrol _____	_____
7. Bulantı _____	_____	5. a. Ağrı _____ b. Huzursuzluk _____ c. Kolay yorulma _____ d. huzursuzluk _____ e. dikkat _____ f. uyku _____ g. tedirginlik _____	_____
8. Depersonalizasyon _____	_____	6. Süre _____	_____
9. Karıncalanma _____	_____	7. a. Sosyal _____ b. Aile _____ c. Okul _____	_____
10. Ürperme, ateş basması _____	_____	8. Tetikleyici _____	_____
11. Göğ üs ağ rısı _____	_____	9. DSM-III-R _____	_____
12. Ölüm korkusu _____	_____	10. DSM-IV _____	_____
13. Kontrol kaybetme korkusu _____	_____	OKB (Ek 3)	
Diğ er kriterler		Kompulsyonlar	
14. Uyarıcı _____	_____	1. a. Dokunma _____	_____
15. Beklenmeyen atak _____	_____	1. b. Sayma _____	_____
16. En az belirti _____	_____	1. c. Temizleme _____	_____
17. Atak sıklığı _____	_____	1. d. Kontrol etme _____	_____
18. Atak korkusu _____	_____	1. e. Toplama _____	_____
19. Başlangıç _____	_____	1. f. Sıralama _____	_____
20. Agorafobi _____	_____	1. g. Planlama _____	_____
21. a. Sosyal _____	_____	1. h. Yineleme _____	_____
b. Aile _____	_____	1. i. Diğ er _____	_____
c. Okul _____	_____	2. Amaç _____	_____
22. a. DSM-III-R _____	_____	3. Algılanma _____	_____
b. DSM-IV _____	_____	4. Zaman harcama _____	_____
23. Sınırlı belirti _____	_____	5. a. Sosyal _____	_____
AYRILIK KAYGISI (Ek 3)		5. b. Aile _____	_____
1. Kabuslar _____	_____	5. c. Okul _____	_____
2. Fiziksel belirtiler _____	_____	5. d. Aş ırılık _____	_____
3. Ayrılık beklentisi ile sıkıntı _____	_____	Obsesyonlar	
4. Ayrılıkta aş ırılık sıkıntı _____	_____	1. a. Bulaş ma, somatik _____	_____
5. Süre (en az 2 hafta) _____	_____	1. b. Saldırgan düş ünçe _____	_____
6. Bozulma a. Sosyal _____	_____	1. c. Hihilisitik düş ünçe _____	_____
b. Aile _____	_____	1. d. Simetri _____	_____
c. Okul _____	_____	1. e. Anlamsız ses _____	_____
7. Tetikleyici _____	_____	1. f. Cinsel _____	_____
8. DSM-III-R _____	_____	1. g. Biriktirme _____	_____
DSM-IV _____	_____	1. h. Dinsel _____	_____
FOBİ (Ek 3)		1. i. Diğ er _____	_____
1. Fobik uyarıcı _____	_____		
a. Yükseklik _____	_____		
b. Karanlık _____	_____		
c. kan _____	_____		
d. köpek _____	_____		
e. diğ er hayvanlar _____	_____		
f. böcek _____	_____		
g. evin dışında yalnız _____	_____		
h. kalabalık _____	_____		
i. açık alan _____	_____		
j. yolculuk _____	_____		
k. asansör _____	_____		
l. diğ er kapalı alan _____	_____		
m. köprü _____	_____		

2. Anlamsız düşünce	___	___	___
3. Baskılama	___	___	___
4. Kaynak	___	___	___
5. Zaman harcama	___	___	___
6.a. Sosyal	___	___	___
6.b. Aile	___	___	___
6.c. Okul	___	___	___
6.d. Aşırı sıkıntı	___	___	___
7. DSM-III-R	___	___	___

8. DSM-IV

ADHD (Ek 4)

1. Dikkatsizlik hata	___	___	___
2. Dinlemez	___	___	___
3. Yönergeleri izleyemez	___	___	___
4. İşleri düzenleyemez	___	___	___
5. Kaçınır	___	___	___
6. Kaybeder	___	___	___
7. Unutkandır	___	___	___
8. Yerinde duramaz	___	___	___
9. Çok koşar	___	___	___
10. Motor gibidir	___	___	___
11. Sessizce oynayamaz	___	___	___
12. Söz hakkı bekleyemez	___	___	___
13. Sırasını bekleyemez	___	___	___
14. Söz keser	___	___	___
15. Etkinlik değiştirir	___	___	___
16. Fazla konuşur	___	___	___
17. Tehlikeli işlere girer	___	___	___
18. Süre	___	___	___
19. Başlangıç yaşı	___	___	___
20. a. Sosyal	___	___	___
b. Aile	___	___	___
c. Okul	___	___	___
21. (DSM-III-R)	___	___	___
22. (DSM-IV)	___	___	___
23. Dikkatsizlik	___	___	___
24. Hareketlilik	___	___	___
25. Bileşik	___	___	___
26. BTA	___	___	___

KARŞI GELME BOZUKLUĞU (Ek 4)

1. Kolay kızar	___	___	___
2. Öfkeli	___	___	___
3. Kinci	___	___	___
4. Küfür	___	___	___
5. Bilerek kızdırır	___	___	___
6. Başkasını suçlar	___	___	___
7. Süre	___	___	___
8.a. Sosyal	___	___	___
b. Aile	___	___	___
c. Okul	___	___	___
9. Tetikleyici	___	___	___
10. a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___

DAVRANIM BOZUKLUĞU (Ek 4)

1. Vandalizm	___	___	___
2. Zorla giriş	___	___	___
3. Hırsızlık	___	___	___
4. Yangın	___	___	___
5. Gece dışarda	___	___	___
6. Evden kaçma	___	___	___
7. Silah	___	___	___
8. Eziyet	___	___	___
9. Cinsel zorlama	___	___	___

10. Hayvanlara eziyet	___	___	___
11.a. Soayal	___	___	___
b. Aile	___	___	___
c. Okul	___	___	___
12. Süre	___	___	___
13. Grup tipi	___	___	___
14. Tek başına	___	___	___
15. Ayrışmamış	___	___	___
16. Çocukluk başlangıçlı	___	___	___
17. Ergenlik başlangıçlı	___	___	___
18. DSM-III-R	___	___	___
DSM - IV	___	___	___

On yaş altı başlayan

On yaş üstü başlayan

Hafif belirtiler

Orta şiddette

Ciddi belirtiler

ALKOL KULLANIMI (Ek 5)

1. Sıklık	___	___	___
2. Miktar	___	___	___
3. Çok içme	___	___	___
4. Fiziksel	___	___	___
5. Tehlikeli davranış	___	___	___
6. Psikolojik	___	___	___
7. Mesleki	___	___	___
8. Sosyal	___	___	___
9. Yasal	___	___	___
10. Sarhoş	___	___	___
11. Etkinliklerin azaltılması	___	___	___
12. Zaman harcama	___	___	___
13. Tolerans	___	___	___
14. Bırakma	___	___	___
15. Çekilme	___	___	___
16. Çekilme alkol	___	___	___
17. Süre	___	___	___
18. Kötüye kullanma	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___
19. Alkol bağımlılığı	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___

MADDE KULLANIMI (Ek 5)

1. Sıklık (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
2. Fazla (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
3. Fiziksel (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
4. Tehlikeli (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
5. Psikolojik (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
6. Mesleki (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
7. Sosyal (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
8. Yasal (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
9. Sarhoş (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
10. Etkinlik (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
11. Zaman (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
12. Tolerans (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
13. Bırakma (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
14. Çekilme (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
15. Çekil. madde (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
16. Süre (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
18. Kötüye kullanma (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___
19. Madde bağımlılığı (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___

ANOREKSİYA NERVOZA (Ek 5)

- | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Beden imgesi | ___ | ___ | ___ |
| 2. Amenore | ___ | ___ | ___ |
| 3. DSM-III-R ve DSM-IV | ___ | ___ | ___ |
| Kısıtlayıcı tip | ___ | ___ | ___ |
| Tıkanırcasına yeme tipi | ___ | ___ | ___ |

BULİMİYA

- | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|
| 1. Kontrol kaybı | ___ | ___ | ___ |
| 2. Kiloyla uğraş | ___ | ___ | ___ |
| 3. Süre | ___ | ___ | ___ |
| 4. a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |

TİK BOZUKLUĞU (Ek 5)**Basit motor**

- | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|
| 1. Göz kırpması | ___ | ___ | ___ |
| 2. Yüz | ___ | ___ | ___ |
| 3. Kafa | ___ | ___ | ___ |
| 4. Omuz | ___ | ___ | ___ |
| 5. Kol | ___ | ___ | ___ |
| 6. Karın | ___ | ___ | ___ |
| 7. Bacak | ___ | ___ | ___ |
| 8. Diğer | ___ | ___ | ___ |

Karmaşık motor

- | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|
| 1. Dokunma, vurma | ___ | ___ | ___ |
| 2. Zıplama, dönme | ___ | ___ | ___ |
| 3. Ekokinezi | ___ | ___ | ___ |
| 4. Kendine zarar | ___ | ___ | ___ |
| 5. Diğer | ___ | ___ | ___ |

Basit ses

- | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Burun, öksür, boğaz | ___ | ___ | ___ |
| 2. Horlama | ___ | ___ | ___ |
| 3. Diğer | ___ | ___ | ___ |

Karmaşık ses

- | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Kendi sözcük yinleme | ___ | ___ | ___ |
| 2. Başka sözcük yinleme | ___ | ___ | ___ |
| 3. Kaprolali | ___ | ___ | ___ |
| 4. Hakaret | ___ | ___ | ___ |
| 5. Diğer | ___ | ___ | ___ |
| 6. a. Sosyal | ___ | ___ | ___ |
| b. Aile | ___ | ___ | ___ |
| c. Okul | ___ | ___ | ___ |
| 7. Tourette | ___ | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |
| 8. Kronik Tik Boz. | ___ | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |
| 9. Geçici Tik Boz. | ___ | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R | ___ | ___ | ___ |
| b. DSM-IV | ___ | ___ | ___ |

Ek-4. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK)

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

	HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, Nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğukez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pekçok kez, Çok sık sık)
1.Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır	0	1	2	3
2.Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
3.Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker.	0	1	2	3
4.Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
5.Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
6.Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
7.Ürkektir, kolayca korkar.	0	1	2	3
8.Ödevlerini tamamlamayı başaramaz.	0	1	2	3
9.Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur.	0	1	2	3
10.Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir.	0	1	2	3
11.Hiddetlenir.	0	1	2	3
12.Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir.	0	1	2	3
13.Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
14.Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
15.Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
16.Sinirlidir.	0	1	2	3
17.Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır.	0	1	2	3
18.Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
19.Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır.	0	1	2	3

20.Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
21.Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır	0	1	2	3
22.Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23.Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
24.Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25.Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da işyerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).	0	1	2	3
26.Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27.Çabalamaktan çabuk vazgeçer.	0	1	2	3

Ek-5. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28)

	HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, Nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık)
1. Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır	0	1	2	3
2. Karşı gelir.	0	1	2	3
3. Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
4. Öğrendiklerini hemen unuttur.	0	1	2	3
5. Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
6. Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
7. Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
8. Kelimedeki harfleri doğru sırada yazamaz.	0	1	2	3
9. Hareket etmeden duramaz.	0	1	2	3
10. Kincidir ya da öç almak ister.	0	1	2	3
11. Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar	0	1	2	3
12. Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.	0	1	2	3
13. Beklenen düzeyde okuyamaz.	0	1	2	3
14. Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
15. Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
16. Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
17. Sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18. Okul çalışmalarına ilgisizdir.	0	1	2	3

19. Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
20. Öfke patlamaları vardır; aniden parlayan, önceden kestirilemeyen davranışlar gösterir.	0	1	2	3
21. Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
22. Matematikte zayıftır.	0	1	2	3
23. Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
24. Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker	0	1	2	3
25. Başladığı işi bitiremez	0	1	2	3
26. Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).	0	1	2	3
27. Kolay heyecanlanır, düşünmeden hareket eder	0	1	2	3
28. Huzursuzdur, her an ayakta ve hareket halindedir.	0	1	2	3