



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

**YAVAŞ BİLİŞSEL TEMPO TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE SERUM
NİTRİK OKSİT, SİRTÜİN-1, MATRIX METALLOPROTEİNAZ-9 VE
TELOMERAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEMA ÖZNUR ÇELTİK

ANTALYA-2023



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

**YAVAŞ BİLİŞSEL TEMPO TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE SERUM
NİTRİK OKSİT, SİRTÜİN-1, MATRİX METALLOPROTEİNAZ-9 VE
TELOMERAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEMA ÖZNUR ÇELTİK

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ARİF ÖNDER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve her konuda yol gösteren saygıdeğer tez hocam,

Doç. Dr. Arif ÖNDER'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana örnek olan saygıdeğer hocalarım,

Doç. Dr. Serhat NASIROĞLU, Doç. Dr. Aslı SÜRER ADANIR ve

Doç. Dr. Özge GİZLİ ÇOBAN'a

Mesleki tecrübelerinden çokça yararlandığım, kendisini tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım ve ömür boyu mesleğimi icra ederken adını sevgiyle anacağım saygıdeğer hocam,

Esin ÖZATALAY'a

Asistanlık yıllarımı güzelleştiren ve her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Sevgi, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşime, anneme ve babama,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kısaltmalar dizini.....	v
Tablolar dizini.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Yavaş Bilişsel Tempo.....	4
2.1.1. Yavaş Bilişsel Tempo Tanımı.....	4
2.1.2. Yavaş Bilişsel Tempo Tarihçesi.....	4
2.1.3. Yavaş Bilişsel Tempo Epidemiyolojisi.....	5
2.1.4. Yavaş Bilişsel Tempo Belirtileri ve Tanısı.....	6
2.1.5. Yavaş Bilişse Tempo Etiyolojisi.....	8
2.1.6. Yavaş Bilişsel Tempo ile Dikkat Eksikliği ve.....	9
Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi	
2.1.7. Yavaş Bilişsel Tempo'nun Bilişsel ve Nöropsikolojik.....	10
Özellikleri	
2.1.8. Yavaş Bilişsel Tempo – Komorbidite.....	11
2.1.9. Yavaş Bilişsel Tempo'da Etkilenen İşlevsellik Alanları.....	12
2.1.9.1. Sosyal İşlevsellik.....	12
2.1.9.2. Akademik İşlevsellik.....	13
2.1.9.3. Yavaş Bilişsel Tempo ve Yaşam Kalitesi İlişkisi.....	14
2.1.10. Yavaş Bilişsel Tempo ve Uyku İlişkisi.....	15
2.1.11. Yavaş Bilişsel Tempo Tedavisi.....	16
2.2. Matriks Metalloproteinaz-9, Nitrik Oksit, Telomeraz, Sirtüin-1.....	17
2.2.1. Matriks Metalloproteinaz Ailesi ve Matriks Metalloproteinaz-9.....	17
2.2.1.1. Matriks Metalloproteinaz-9 (Jelatinaz B).....	18
2.2.2. Nitrik Oksit.....	20

2.2.3. Telomeraz.....	21
2.2.4. Sirtuin-1.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. ÖZET.....	50
8. ABSTRACT.....	51
9. KAYNAKLAR.....	52



KISALTMALAR DİZİNİ

YBT	Yavaş Bilişsel Tempo
Yİ	Yürütücü İşlev
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DE	Dikkat Eksikliği
DEB-H-	Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği Bozukluğu
DEB-H+	Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği Bozukluğu
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
DRD4	Dopamin 4 Reseptörü
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
DB	Davranım Bozukluğu
MKB	Madde Kullanım Bozukluğu
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
MMP-9	Matrix Metalloproteinaz-9
ESM	Ekstrasellüler Matrix
SIRT-1	Sirtüin-1
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
BÇDA	Barkley Çocuk Dikkat Anketi
CEDÖ-KF	Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu
İST	İz Sürme Testi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun CEDÖ-KF ve BÇDA alt ölçek puan ortalamaları

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun İST ve stroop test sonuçları açısından karşılaştırılması

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeyleri

Tablo 5. YBT olan grupta komorbid DEHB'si olan ve olmayan hastaların kan değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun kan değerleri ile ölçekler ve nöropsikolojik testlerinin korelasyonları

Tablo 8. Hasta grubunun kan değerleri, Barkley alt ölçek puanları ve nöropsikolojik testlerinin korelasyonları

Tablo 9. Hasta grubunun kan değerlerinin korelasyonları

Tablo 10. Yavaşlık (sluggishness) skorunun lineer regresyonla değerlendirilmesi

Tablo 11. Hayale dalma (daydreaming) skorunun lineer regresyonla değerlendirilmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yavaş bilişsel tempo (YBT) en genel ifade ile hayale dalıp gitme, boş gözlerle bakma, kafası karışık ve şaşkın görünümde olma, yavaş hareket etme ve kolay yorulma gibi bulgularla karakterize olan, 1980’li yıllardan itibaren incelenmeye başlanmış ve özellikle son 15 yılda bu alandaki araştırmacıların ilgisini çeken, çocuk ve ergen psikiyatrisinin güncel konularından biridir (1). Her ne kadar başlangıçta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)/dikkat eksikliği (DE) baskın görünümün bir alt tipi olarak düşünülmüş olsa da yapılan son araştırmalar farklı bir bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir (2). DEHB ve YBT farklı bozukluklar olarak değerlendirilse de bir arada bulunma olasılıkları yüksektir (3). Barkley’in yaptığı bir çalışmada YBT tanısı alan olguların %59’unda komorbid DEHB, DEHB tanısı alanların %39’unda komorbid YBT saptanmıştır (1).

YBT için netleşmiş tanı kriterleri olmadığından bu alanda epidemiyolojik çalışmalar oldukça kısıtlıdır. 7-10 yaş arasındaki çocukların değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada YBT sıklığı %11 olarak saptanmıştır (3). Erişkin örnekleminin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise YBT sıklığı %5,8 olarak belirtilmiştir (4). YBT ve yaş ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte bazı çalışmalarda YBT’nin DEHB’ye oranla ileri yaşta daha sık görüldüğü belirtilmiştir fakat bu durumun daha geç tanı almakla ilgili olduğu düşünülmektedir (5). Yapılan çalışmalar etiolojide genetik etmenlerin ön planda olduğu ve bozukluğun erken çocukluk döneminde ortaya çıktığını desteklemektedir (1).

YBT için henüz DEHB’de olduğu gibi resmi bir semptom listesi olmamasına rağmen araştırmacılar YBT’yi en iyi tanımlayacak ve kapsayacak şekilde on dört semptom tanımlamışlardır. Bu semptomlar hayal kurmaya yatkın olma (gündüz düşleri), uyanık kalmada zorlanma, zihinsel bulanıklık/kolay dağılma, boş bakma, akli başka yerdeymiş gibi görünme, etrafında olanlara yeterince dikkat etmeme, apatik görünme, uyuşuk görünme, diğerlerine göre daha yorgun olma, diğer çocuklara oranla daha az aktif olma, yavaşlık, soruları veya açıklamaları diğerleri kadar hızlı ve doğru şekilde anlamıyor gibi görünme, uykulu görünme, kendi düşüncelerinde kaybolma hali, görevleri yavaş tamamlama, görevi tamamlamak için yeterince çaba harcamama

şeklinde belirlenmiştir. Bununla birlikte, son iki semptom, çocuklarda ve ergenlerde DEHB’de de görüldüğü için YBT ve DEHB ayırıcı tanısında kullanılması önerilmemektedir. 2012 yılında bu veriler göz önünde bulundurularak çocuklarda YBT belirtilerini ölçmek için Russell A. Barkley tarafından 12 maddeden oluşan bir ölçek geliştirilmiştir (6).

Günümüzde DEHB’nin yürütücü işlev (Yİ) bozukluğu ile karakterize bir bozukluk olduğu bilinmektedir. YBT’nin de DEHB ile yakın ilişkisi göz önüne alındığında, araştırmacıların YBT semptomları ile Yİ bozuklukları arasında önemli bir ilişki olduğunu düşünmelerine neden olmuştur. Prefrontal korteksin (PFC) denetimindeki yürütücü işlevler, temel olarak self-regülasyon ve hedefe yönelik davranıştan sorumlu olan bilişsel süreçlerdir. Bu nedenle teorik olarak zayıf dikkat kontrolü ve düşük motivasyon ile ilişkili olduğu gösterilen YBT’nin, özellikle çalışma belleği, işlem hızı ve organizasyon/planlama ile ilgili yürütücü işlev alanları başta olmak üzere yürütücü işlevlerdeki problemlerle de bağlantılı olduğunu düşünmek kaçınılmazdır (7).

Yİ bozuklukları günlük yaşam aktiviteleri ve özellikle akademik performansla güçlü bir şekilde bağlantılı olduğundan, YBT'nin yürütücü işlevlerle ilişkisini daha iyi anlamak önemlidir. Yine de YBT ile Yİ arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar henüz yetersizdir ve Yİ bozukluklarının kişinin sosyal/akademik yaşamını ne derece etkilediği göz önüne alındığında bu alanda yapılacak çalışmaların önemi büyük görülmektedir. Üniversite öğrencilerinin yer aldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre, YBT belirtilerinin depresyon ve anksiyete tanılarında bağımsız olarak yürütücü işlevlerde bozulmaya neden olduğu saptanmıştır. Bozulan işlevsellik alanları finansal, sosyal, iş ve ev olarak belirtilmiştir (8).

Son yıllarda pek çok hastalıkta olduğu gibi psikiyatrik bozukluklarda da nörobiyolojik araştırmalar ve biyobelirteç çalışmaları hız kazanmıştır. Aralarında matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9), telomeraz, nitrik oksit (NO) ve sirtüin (SIRT-1) gibi moleküllerin bulunduğu bilişsel işlevler ve yüksek kortikal fonksiyonlarla ilişkili olabilecek moleküller psikiyatri alanındaki çalışmalarda eskiye göre çok daha sık göze çarpmaktadır. Bu moleküllerden MMP-9’un duygudurum bozuklukları, şizofreni,

epilepsi, beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıkların yanında çocukluk çağında yaygın görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, özgül öğrenme güçlüğü, otizm spektrum bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (9, 10, 11, 12). NO'nun ise bipolar bozukluk, migren, epilepsi, şizofreni, otizm spektrum bozukluğu, DEHB ve bağımlılık gibi farklı nörolojik ve nöropsikiyatrik bozuklukların gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (13, 14, 15, 16). Birçok çalışma, bilişsel bozukluklar ve otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, alzheimer hastalığı ve depresyon gibi bazı nöropsikiyatrik durumların daha kısa telomerlerle ilişkili olduğunu (dolaylı olarak telomerase aktivitesinin bu bozukluklarda artmış olabileceğini) ortaya koymuştur (17, 18, 19). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada nörogelişimsel bozukluklardan olan DEHB'de artmış serum telomerase düzeylerinden bahsedilmiştir (10). Sinaptik plastisite, öğrenme, hafıza ve diğer bilişsel işlevlerde önemli rol oynadığı bilinen SIRT1'in özellikle çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarındaki potansiyel rolü hala tam olarak belirlenememiş olup, çoğunlukla yetişkinlerde şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve bağımlılık gibi bozukluklarda çalışılmıştır (20, 21, 22, 23). Yakın tarihte DEHB'li çocuklarla yapılan bir çalışmada hasta grubunda SIRT-1 düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (10).

Yukarıda bahsedilen moleküller de dahil olmak üzere literatürde YBT'ye dair yapılmış herhangi bir biyobelirteç çalışmasına rastlayamadık. Yukarıda anlatılan çalışmalarla birlikte bahsi geçen moleküllerin doğrudan veya dolaylı olarak yürütücü işlevler üzerine etkisi olduğu ve/veya Yİ bozukluklarında serum düzeylerinin artmış veya azalmış olduğu görüşü gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. Günümüzde bir Yİ bozukluğu olabileceği düşünülen ve hakkında henüz yeterli düzeyde bilgiye sahip olmadığımız YBT'yi tanımak ve daha iyi anlamak adına yapılan çalışmalar gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Biz de bahsi geçen moleküllerin YBT'li çocuk ve ergenlerde de serum düzeylerinin anlamlı olarak yüksek veya düşük saptanabileceği görüşündeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yavaş Bilişsel Tempo

2.1.1. Yavaş Bilişsel Tempo Tanımı

Yavaş bilişsel tempo (YBT) hayale dalıp gitme, boş gözlerle bakma, kafası karışık ve şaşkın görünümde olma, yavaş hareket etme ve kolay yorulma gibi bulgularla karakterize, çocuk ve ergen psikiyatride güncel konulardan olan fakat henüz resmi tanılama sistemlerine girmemiş bir bilişsel uyarılma ve uyanıklık bozukluğudur (1, 24).

2021 yılında, aralarında Russel A. Barkley ve Stephen B. Becker'in de bulunduğu uluslararası bir çalışma grubu toplanmış ve 'yavaş bilişsel tempo' teriminin aşağılayıcı ve rahatsız edici olduğundan, özellikle "sluggish (sersem, yavaş)" kelimesinin tembellik veya düşük zeka anlamına gelebileceğinden bahsedilen bir rapor yayınlanmıştır. Yine aynı raporda YBT semptomlarına sahip çocukların ebeveynlerinin neredeyse yarısının YBT terimine olumsuz tepki verdiği belirtilmiştir. Ayrıca YBT teriminin mevcut hastalığı doğru şekilde ifade etmediği vurgulanmıştır. Tüm bu sebeplerle YBT yerine Bilişsel Kopma Sendromu (Cognitive Disengagement Syndrome) teriminin kullanılması konusunda uzlaşılmıştır (25).

2.1.2 Yavaş Bilişsel Tempo Tarihçesi

Yapılan ilk çalışmalarda YBT'nin dikkat eksikliği baskın DEHB'nin bir alt tipi olduğu düşünülmüş fakat takip eden çalışmaların sonuçları farklı bir bozukluk olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur (1, 26).

Hayale dalıp gitme, dikkat sorunları ve düşük uyarılma düzeyi gibi YBT'ye dair bulgulardan ilk kez 1798'de, Alexander Crichton tarafından yazılan bir tıp ders kitabında bahsedilmiş ve iki tür dikkat eksikliği tanımlanmıştır: birincisi dikkat sistemlerinin aşırı uyarılmasını içerirken diğeri yetersiz uyarılma ve düşük zihinsel enerji seviyelerini içerir. İkinci grubu oluşturan çocuklarla yapılan çalışmalar, hiperaktif ve dürtüsel grupla yapılan çalışmalara göre arka planda kalmıştır (27). Daha sonra bu konu tekrar gündeme gelmiş ve psikiyatrik hastalıkların tanısında kullanılan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) üçüncü baskısında DEHB semptomlarının alt kümeleri oluşturulurken DSM-3'te Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) iki ayrı grupta tanımlanmıştır. Bunlar hiperaktivitenin eşlik ettiği dikkat eksikliği bozukluğu (DEB-H+) ve hiperaktivitenin eşlik etmediği dikkat eksikliği bozukluğu (DEB-H-) şeklindedir (28). Böylece günümüzdeki YBT'yi tanımlayan çalışmalar DSM-3'le birlikte başlamış olmaktadır (27).

Her iki grubun farklılıklarını araştıran çalışmaların sonuçlarına göre DEB-H- olan grubun bir kısmında dikkat dağınıklığına ek olarak DEHB+H+ çocuklara göre halsizlik, uykululuk ve genel kayıtsızlık hali gibi semptomlar daha fazla eşlik ederken davranış sorunları, akranları tarafından sevilme ve sosyal reddedilme oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (29). Bu sonuçlar daha fazla çalışma yapılmasını gerekli kılmıştır. Çalışmaların sonuçları ile birlikte DSM-4'te DEHB'nin alt tiplerinden bahsedilmiştir (30). Belirli ölçütlere tam olarak uymayan ancak dikkatsizlik ve "yavaşlık, hayal kurma ve hipoaktivite ile karakterize bir davranış kalıbı" sergileyen çocuklar DEHB - "Aksi Belirtilmemiş" tanısı alabiliyordu, YBT kısmen bu kategori içinde yer almaktaydı (27). Ancak yine de bahsi geçen grubu tam anlamıyla tanımlayan bir kategori belirlenememiştir. Yavaş bilişsel tempo kavramı bu çocuklar için ortaya atılmış bir kavramdır (3).

DSM-5'te ise DEHB tanı kriterleri içinde YBT semptomlarından artık bahsedilmemektedir. Birçok açıdan bu olumlu bir değişikliktir, çünkü artan kanıtlar YBT'nin artık DEHB şemsiyesi altında yer almamasını ve farklı bir bozukluk olarak düşünülmesini desteklemektedir (27).

2.1.3. Yavaş Bilişsel Tempo Epidemiyolojisi

YBT'nin tanı kriterleri henüz netleşmediği için epidemiyolojik çalışmalar ve veriler kısıtlıdır. 2012-2013 yıllarında Barselona'da 7-10 yaş aralığındaki çocuklarla yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre YBT sıklığı %11 olarak bulunmuştur (4). Erişkin örnekleminin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise YBT sıklığı %5,8 olarak belirtilmiştir (1).

2021 yılında yayınlanan, 665 ilkokul çağı çocuğunun dahil edildiği bir çalışmada YBT yaygınlığı %7 olarak bildirilmiştir (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 ila 17 yaş arasındaki 1800 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, çocukların % 6'sının ciddi YBT semptomları sergilediği bulunmuştur (5). Yine 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen ilkokul çocuklarında YBT yaygınlığı %7 olarak belirtilmiştir (32). YBT'nin yaygınlığı ve tanı sürekliliğinin değerlendirildiği 8 yıllık bir takip çalışmasında, yaş ortalaması başlangıçta 9 olan 376 çocuğun bulunduğu örnekleme YBT'nin yaygınlığı başlangıçta %7 iken takipte %9 olarak bildirilmiştir (33).

2017 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre YBT sıklığının erkek çocuklarda kız çocuklardan daha fazla görüldüğü fakat yetişkin yaş gurubunda anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (34). Bazı çelişkili sonuçlar mevcut olsa da birçok çalışmada YBT'de cinsiyet grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (35, 36).

2.1.4. Yavaş Bilişsel Tempo Belirtileri ve Tanısı

YBT henüz resmi tanı kılavuzlarına girmemiş olsa da bir takım klinik belirtiler sebebiyle DEHB'den tamamen farklı bir hastalık olduğu konusunda birçok araştırmacı tarafından fikir birliğine varıldığı söylenebilir. 2013 yılında Russell Barkley tarafından konu ile ilgili mevcut çalışmaların analizi yapılarak YBT tanısı koymak için 14 kriter belirlenmiştir. Ancak bu 14 kriterin ikisi DEHB semptomları ile benzer olduğu için çıkarılmıştır. Barkley tarafından oluşturulan YBT değerlendirme anketi bu sebeple 12 maddeden oluşmaktadır (37). Bununla birlikte YBT çok yeni tanımlandığı için

araştırmacılar ortak semptomlara yönelik çalışmalara devam etmişlerdir. 2015 yılında Becker tarafından yapılan ve 19,000'den fazla çocuk ve yetişkini kapsayan geniş ölçekli bir meta-analizde DEHB tanı kriterleri içinde olmayan 16 kriterlik bir semptom kümesi bildirilmiştir. Bu 16 kriter farklı coğrafyalarda farklı yaş grubundaki YBT düşünülen kişilerde değerlendirilmiş ve bu kişilerin mevcut belirtilerini kapsadığı gözlemlenmiştir. 6-93 yaş grubunu kapsayacak şekilde bu 16 maddelik semptom listesi değerlendirildiğinde; tanı koymak için çocuk ve ergen popülasyonunda 13 maddenin, yetişkin grupta da 10 maddenin daha uyumlu olduğu görülmüştür (34). Ancak bu son araştırma sonuçlarından sonra herhangi bir ölçek geliştirilmemiştir. Bu sebeple Barkley tarafından geliştirilen 12 maddelik YBT ölçeği kullanılmaya devam etmektedir (29).

Barkley Çocuk Dikkat Anketi (BÇDA); YBT düşünülen hastanın ebeveyni ya da yakından tanıyan bir öğretmeni tarafından doldurulur. Ölçekteki 12 sorunun en az 3 tanesinde “sık sık” ya da “çok sık” seçenekleri işaretlendiğinde sonuç YBT tanısı açısından anlamlı kabul edilir (37, 38).

BÇDA olarak bilinen 12 maddelik YBT ölçeği şu şekildedir;

- 1)Hayale dalıp gitme
- 2)Uyanık kalmada ya da harekete geçmede zorlanma
- 3)Şaşkın görünme
- 4)Boş gözlerle uzun uzun bakma
- 5)Kafası karışık ve akli başka yerdeymiş gibi görünme
- 6)Kolay yorulma, enerjik olmama
- 7)Diğer çocuklara göre hareketsiz olma
- 8)Yavaş hareket etme
- 9)Sorulan soruları anlamıyormuş gibi görünme
- 10)Uykulu olma ya da uykulu bir görünüme sahip olma
- 11)Diğer çocuklara kıyasla aktivitelere daha az katılma
- 12)Kendi düşüncelerinde kaybolma

Yapılan çalışmalarda en çok iki semptom üzerinde durulmuş ve ebeveyn ve öğretmen ölçekleri değerlendirildiğinde bu semptomların geçerliliği gösterilmiştir. Bu

semptomlar: Hayale dalıp gitme ve sersemlik/letarjik haldir (7, 39). Özellikle dikkat eksikliğinin ön planda olduğu DEHB'li hasta grubunda uyku uyumu gibi görünen, düşük aktivite düzeyine sahip, gündüz uykuluğu olan ve kafası karışık görünen hastalarda YBT'den şüphelenilmelidir. YBT özellikle DEHB dikkat eksikliği alt grubuyla yüksek komorbidite gösterdiği için DE baskın DEHB grubunda YBT'den şüphelenilmesi halinde 12 soruluk ölçek uygulanarak YBT tanısından bahsedilmekte, ancak henüz resmi tanılama sistemlerinde YBT ayrı bir tanı kategorisi olarak yer almamaktadır (2, 29, 40). YBT'nin motor ve bilişsel olmak üzere iki boyutu vardır. Motor sorunlar arasında yavaş hareket etme, hareket azlığı, uyuşukluk; bilişsel sorunlar arasında ise hayal kurma, uykulu görünme, boş boş bakma, zihinsel bulanıklık gibi belirtiler yer almaktadır (29).

2.1.5. Yavaş Bilişsel Tempo Etiyolojisi

YBT etiyolojisi üzerine yapılmış henüz az sayıda çalışma mevcuttur. Altta yatan nedenler tam olarak bilinmemektedir fakat YBT etiyolojisinin DEHB'de olduğu gibi multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. 2014'te YBT ve kalıtsallık ile ilgili yapılan bir çalışmada orta derecede kalıtsal aktarımın olduğu ve YBT'nin genetik faktörlerden ziyade çevresel faktörlerle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (6). YBT ve DEHB'nin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda DEHB'nin YBT'ye oranla genetik faktörlerle çok daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (6, 24). YBT'nin çevresel faktörler ile ilişkisinin daha belirgin olduğu yapılan başka çalışmalarla da desteklenmiştir (4, 41). Son dönemlerde yapılan birkaç çalışmada doğum öncesi alkol maruziyeti ve annenin hamilelik süresince ve postpartum dönemde çocuğun yanında sigara içmesiyle YBT yakın ilişkili bulunmuştur (4, 29, 41).

DEHB semptomlarının aksine, YBT semptomlarının yaş, cinsiyet veya düşük sosyal statü ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı, ancak ailenin sosyoekonomik durumu ve ebeveynlerden birinin engelli olmasıyla yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine de sosyodemografik faktörlerin YBT üzerindeki etkisi DEHB üzerindeki etkiden çok daha zayıf bulunmuştur (5).

YBT ile beyin hasarı ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada beyin hasarı sonrası yavaş işlem hızının görüldüğü ancak bunun YBT ile ilişkiden ziyade beyin fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Çünkü bu çalışmada yavaş işlem hızı dışında YBT'yi gösterebilecek başka bir bulguya rastlanmamıştır (42). Bir başka çalışmada ise akut lenfoblastik lösemi ile takip edilen bireylerde tedaviyle oluşan bir yan etki şeklinde bu semptomların ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ancak bunun tedaviye bağlı mı olduğu yoksa tedavinin var olan YBT semptomlarını alevlendirmesine bağlı mı olduğu bilinmemektedir (43).

YBT etiyolojisine yönelik yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının sayısı oldukça azdır. 2015 yılında DEHB olguları arasından seçilen YBT skorları yüksek 39 ergenin dahil edildiği bir çalışmada kontrol grubuna oranla YBT skorları yüksek olan grupta sol superior parietal lobda hipoaktivasyon saptanmıştır (44). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ise YBT komorbid DEHB tanılı olgularının fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışması sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla posterior beyin yapılarında hiperaktivasyon saptanmıştır (45).

959 çocukla yapılan bir uzun dönemli takip çalışmasında, bebeklik döneminde demir eksikliği olan çocuklar 5,10 ve 16 yaşlarında YBT ve DEHB semptomları açısından izlenmiş ve bebeklik dönemindeki demir eksikliği şiddeti ile ileriki yıllarda YBT ve DEHB semptomları arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, postnatal demir eksikliğinden kaynaklanan nörogelişimsel değişikliklerin YBT ve DEHB'nin gelişiminde etyolojik bir rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (46).

6-12 yaş grubu çocuklarında B12 eksikliği ile YBT ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, B12 vitamin eksikliği ile YBT semptomları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu belirtilmiş, yapılan regresyon analizi sonucunda, B12 vitamini eksikliğinin BÇDA hayal kurma alt ölçek puanını kontrol grubuna kıyasla 1.4 kat arttırdığı gözlemlenmiştir. Tüm bu bulgular, nörogelişimsel gerilik sebeplerinden biri olan B12 vitamin eksikliğinin YBT'nin etiyolojisinde yer alabileceği şeklinde yorumlanmıştır (47).

Yine yakın tarihte ülkemizde yapılan, YBT'li hastalar, DEHB'li hastalar, YBT ve DEHB komorbid hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir

genotipleme çalışmasında, DRD4 (dopamin D4 reseptör) geninin 7R alelinin, YBT tanılı grupta DEHB tanılı gruba göre anlamlı derecede daha yaygın olduğu bulunmuştur (48).

2.1.6. Yavaş Bilişsel Tempo ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

YBT ve DEHB ilişkisi uzun süredir tartışılmış ve bir çok çalışmaya konu olmuştur. Başlarda YBT'nin DEHB'nin alt grubu olduğu düşüncesi hakim olsa da günümüzde birbirinden farklı iki bozukluk olarak değerlendirilmektedir (27). DEHB'den farklı bir tanı olduğu konusunda büyük oranda fikir birliğine varılmış olmakla birlikte özellikle dikkat eksikliği alt tipi ile yüksek bir komorbiditesi olduğu görüşü baskındır. Bazı araştırmacılar bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkiye benzer şekilde beraber görülme oranları yüksek olmasına rağmen farklı hastalık olduğu örneğine benzetmektedir (37, 49).

Barkley'in yaptığı bir çalışmada DEHB ve YBT arasındaki oransal ilişki incelenmiş ve YBT tanısı olan çocukların %59'unun DEHB tanı kriterlerini karşıladığı, DEHB tanısı olan çocukların da %39'unun YBT tanı kriterlerini karşıladığı görülmüştür (1). Hem bu çalışma da hem de YBT ile ilgili yapılan diğer pek çok çalışmada YBT'nin DEHB'nin DE baskın tipiyle yüksek düzeyde pozitif korele olduğu fakat hiperaktivite baskın DEHB ile negatif korele olduğu belirtilmiştir (1). Bazı çalışmalarda YBT'nin kombine tip DEHB ile de birlikte görülebileceği belirtilmiştir (50, 51). Az sayıda olmakla birlikte bazı çalışmalarda ise şaşırtıcı bir şekilde DEHB'nin tüm alt tiplerinde benzer düzeyde YBT komorbiditesi görülebileceği bildirilmiştir (52). YBT ve DEHB arasındaki benzerlik ve farklılıkların ele alındığı çalışmaların sonuçlarına göre YBT'nin içe yönelim sorunlarıyla (sosyal içe dönüklük, depresyon, anksiyete vb.) DEHB'nin özellikle hiperaktivite baskın tipinin ise dışa yönelim sorunlarıyla (saldırgan davranışlar, karşıt olma karşı gelme vb.) daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (26, 37, 53).

2.1.7. Yavaş Bilişsel Tempo'nun Bilişsel ve Nöropsikolojik Özellikleri

Nöropsikoloji alanında yapılan ilk çalışmalardan olan Carlson'ın çalışmasında DEHB'nin hiperaktivite eşlik eden ve etmeyen grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada iki DEHB grubunda da kontrol grubuna göre zeka testi puanları daha düşük saptanmış, heceleme ve okuma becerisi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha zayıf bulunmuştur. Ayrıca hiperaktivitenin eşlik etmediği grupta diğer gruplara göre matematik becerilerinin anlamlı olarak zayıf olduğu izlenmiştir. Bu çalışma YBT'nin nöropsikoloji boyutuna dair yapılan çalışmalara temel teşkil etmiştir (54).

Yapılan araştırmalarda YBT ile zeka seviyesi arasında direkt ilişki kurulamamış olmakla birlikte az sayıda çalışmada semptom düzeyi arttıkça zeka seviyesinin düştüğü belirtilmektedir (5). Barkley'in çocuk ve yetişkinlerle yaptığı çalışmalarda YBT'nin DEHB kadar yürütücü işlevlerde bozulmaya yol açmadığı görülmüştür (1, 5). 2016 yılında 253 üniversite öğrencisi ile yapılan bir çalışmada YBT skoru yüksek olan öğrencilerin okuma görevlerinde kontrollerden anlamlı olarak daha başarısız olduğu, işlem hızı ve diğer görevlerde ise iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (55). Üniversite öğrencilerinin yer aldığı bir başka çalışmada, YBT semptomlarının depresyon ve anksiyete gibi durumlardan bağımsız olarak yürütücü işlevlerde ve işlevsellik alanlarında (iş, sosyal, finansal, ev) bozulmaya sebep olduğu saptanmıştır (8). 61 okul öncesi çocuğun (4 yaş) dahil edildiği bir çalışmada YBT semptomları belirgin olgularda işitsel-görsel dikkat, görsel-algisal yetenekler, seçici ve sürekli dikkat, engelleyici kontrol gibi görevlerde daha yavaş işlem hızı sergiledikleri ve daha düşük performans gösterdikleri belirtilmiştir. Ancak bilişsel esneklik, dikkati kaydırma ve çalışma belleği performanslarında kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (56).

Yakın tarihte yaşları 8-13 arasında değişen 132 çocuk ile yapılan, nörokognitif fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada YBT skorları yüksek olan grupta bellek sistemlerinin yavaş, inhibisyon sistemlerinin ise çok hızlı çalıştığına dair kanıtlar elde edilmiş ve bu durum yürütücü işlev bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular ışığında YBT skoru yüksek olgularda çalışma belleği içeriğinin yeniden düzenlenmesi için ekstra zaman gerektiği, bunun da yanıt verme süresininin gecikmesine sebep

olduğu sonucu çıkarılmıştır. Aşırı aktif inhibisyon sisteminin düşünceleri çok hızlı bir şekilde sonlandırarak niyet edilen davranışların başlamasını veya tamamlanmasını önlediği düşünülmüş, bu durumun da çocukların dalgın ve beklenen şekilde hızlı hareket etmedikleri şeklinde görünmelerine sebep olduğu belirtilmiştir (57).

2.1.8. Yavaş Bilişsel Tempo-Komorbidite

YBT ve DEHB farklı iki antite olsa da birlikte görülme oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir (3). DEHB'nin karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranış bozukluğu (DB) ile yakın ilişkisi iyi bilinmektedir fakat DEHB'den farklı olarak YBT'nin daha çok içe yönelim semptomları ile ilişkili olduğu birden çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda YBT semptomları belirgin olan çocuk ve ergenlerin daha yüksek düzeyde mutsuzluk, anksiyete/depresyon, çekingen davranış ve sosyal işlev bozukluğu sergilediği sonucuna ulaşılmıştır (26, 51, 58). 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada pür YBT tanısı alan elli üç çocukta pür DEHB tanısı alan doksan üç çocuğa oranla daha yüksek düzeyde anksiyete, depresyon, sosyal defisit/utangaçlık ve uyku sorunları tariflenmiştir (58). Dışa yönelim semptomlarını içeren KOKGB, DB, madde kullanım bozukluğu (MKB) ve yetişkin antisosyal kişilik bozukluğu'nun YBT ile ilişkisiz hatta ters ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yine aynı çalışmalarda bu hastalıkları içeren grupla DEHB arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37, 59).

Yetişkinlerle yapılan bir çalışmada YBT semptomları mevcut olan olgularda anksiyete ve depresyon puanları yüksek bulunmuş olsa da bu kişilerde klinik olarak anksiyete bozukluğu ve depresif bozukluk saptanmamıştır. Ayrıca DEHB'den bağımsız olarak bu kişilerde yürütücü işlevlerde disfonksiyon saptanmıştır (60). Becker ve ark. tarafından 6-13 yaş arası çocuklarla yapılan altı aylık bir takip çalışmasında başlangıçta var olan YBT semptomlarının depresyonu öngördüğü fakat tersinin doğru olmadığı bildirilmiştir. Anksiyete ve YBT arasındaki ilişkinin ise daha karmaşık olduğu, bilgi veren kaynağa göre farklı sonuçlara ulaşıldığı saptanmıştır (61). Ergenlerde öz bildirim ölçekleri kullanılarak yapılan bir çalışmada da YBT'nin anksiyete, depresyon ve gündüz uyku hali gibi durumlardan ayrımı yapılmış ve farklı bir bozukluk olduğu desteklenmiştir (62).

6-17 yaş arası pür YBT, pür DEHB ve YBT komorbid DEHB olmak üzere toplam 164 çocuk ve ergen ile yapılan bir çalışmada YBT semptomları içe yönelim sorunları, sosyal içe çekilme ve uyku sorunları ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma sözü geçen semptomlar üzerine yapılmış pür YBT olgularını kapsayan ilk çalışma olması sebebiyle önemlidir (63).

Dürtüselliğin DEHB’de sosyal sorunlara aracılık eden önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. 6-12 yaşlarındaki 198 çocuğun dahil edildiği, bakımverenler tarafından çocukluk davranış sorunları ölçeklerinin doldurulduğu bir çalışmada psikopatinin iki alt faktörü olan dürtüsellik ve narsisizmin YBT ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (64).

2.1.9. Yavaş Bilişsel Tempo’da Etkilenen İşlevsellik Alanları

YBT’de olumsuz etkilenen işlevsellik alanlarına genellikle tek başına bakılmamış, DEHB ile kıyaslanarak bakılmıştır. Ancak DEHB semptomları kontrol altına alındıktan sonra bile YBT semptomları gösteren kişilerin bazı yaşam alanlarında işlevselliklerinin bozulduğu saptanmıştır.

2.1.9.1. Sosyal İşlevsellik

YBT semptomları gösteren kişilerde yapılan çalışmalar genellikle sosyal izolasyon ve sosyal problemlere yatkınlığın yüksek olduğunu göstermektedir. YBT’de sosyal sorunlar, özellikle sosyal içe çekilme, komorbiditeler ve zeka faktörü dışlandığında bile devam etmektedir (65). Tersî şekilde, yapılan araştırmalar YBT’nin sosyal agresyon, akran reddi ve dürtüsellik ile ilişkisiz ya da negatif ilişkili olduğunu göstermiştir. 2007 yılında yaşları 7-12 arasında değişen 116 çocukla yapılan sohbet/chat odası deneyinde DEHB ve YBT ile sosyal beceriler arasındaki ilişki incelenmiştir. Sosyal beceriler, katılımcıların bir sohbet odasına katılmalarını ve mesaj yazmalarını teşvik eden bilgisayar destekli bir test kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda YBT’li çocukların sohbele daha az katıldıkları, sosyal ipuçlarını almada daha yetersiz oldukları, konuşmak için daha az gönüllü oldukları belirlenmiştir. Ayrıca DEHB’den ve kontrol grubundan çok daha az oranda düşmanca

yanıtlar verdikleri belirtilmiştir. Sosyal becerilerde eksiklik IQ, okuma başarısı, yazma becerisi ve eşlik eden davranış bozuklukları gibi faktörler kontrol edildikten sonra da devam etmiştir (66). Ayrıca Rondon ve ark. YBT semptomlarının ebeveynler tarafından bildirilen sosyal çekilme ile önemli bir ilişkisi olduğunu, dikkat problemlerinin ise sosyal zorlukların anlamlı bir yordayıcısı olduğunu bulmuşlardır (63).

2019 yılında Becker ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada öğretmenlerin bildirdiği YBT semptomları, daha fazla sosyal izolasyon, akranlar tarafından daha sık yok sayılma ve daha fazla dışlanma gibi durumlarla ilişkili bulunmuştur (67).

2.1.9.2. Akademik İşlevsellik

Dikkat problemlerinin öğrencilerin akademik işlevleri üzerindeki olumsuz etkisi önemlidir ve iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda DEHB'nin dikkat eksikliği baskın tipi, hiperaktivite baskın tipe kıyasla daha zayıf akademik performans ile ilişkili bulunmuştur (50).

YBT'nin ise akademik başarı ile ilişkisini konu alan araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmekte, günümüzde halen YBT'nin akademik işlevsellik ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır (68). Örneğin YBT semptomlarını değerlendiren çok kısa ölçümler kullanan iki çalışma, YBT semptom puanları ile okuma, yazma veya matematik başarısı arasında bir ilişki bulamamıştır (35, 69). Buna karşılık, YBT'yi değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış ölçümler kullanan iki çalışma, YBT semptom puanlarının, IQ ve DEHB semptom şiddeti kontrol edildikten sonra bile daha düşük matematik, kelime okuma ve okuma anlama başarısı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (70, 71). Üniversite öğrencileri ile yapılan bir çalışmada YBT skorları yüksek olan olguların kontrollerden anlamlı olarak okuma görevlerinde başarısız olduğu, işlem hızlarında ve verilen diğer görevlerde ise anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (55). Üniversite öğrencileriyle yapılan diğer iki çalışmada, YBT'nin özgün bir şekilde daha zayıf çalışma becerileriyle ilişkili olduğu ve YBT skoru yüksek öğrencilerin akademik alanda öz düzenleme becerilerinde (planlama,

izleme ve sıkıldığında veya kafası karıştığında çaba sarf etme gibi stratejiler) eksiklikleri olduğu bulunmuştur (8, 72).

Standartlaştırılmış başarı testleri, okul raporları, sınıf ve laboratuvar gözlemleri ile ebeveyn ve öğretmen değerlendirme ölçeklerini içeren çok yöntemli ve çok bilgi kaynağının kullanıldığı güncel bir çalışmanın sonuçlarına göre yüksek YBT skorlarına sahip çocuklarda, daha düşük akademik işlevsellik bulunmuş ve bu sonuç, aile geliri, ilaç kullanımı ve DEHB-DE semptom şiddeti kontrol edildiğinde bile devam etmiştir. Aynı çalışmada YBT semptomlarına sahip çocukların, sınıf içinde konuşma, sınıf tartışmalarına katılma, soru sorma, gönüllü olarak cevap verme veya sesli okuma gibi sınıf katılımı düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca daha düşük akademik işlevselliğin bazı olası mekanizmaları arasında daha yavaş işlem hızına sahip olma, okuma-anlama ve diğer akademik görevler sırasında yaşadıkları zihinsel kaymalar sayılmıştır (73).

2.1.9.3. Yavaş Bilişsel Tempo ve Yaşam Kalitesi İlişkisi

Yaşam kalitesi YBT’de çocuklar için değerlendirilmemiş olsa da 2 büyük çalışmada yetişkin YBT’lilerin yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Yapılan ilk çalışmada YBT’nin diğer faktörlerden bağımsız olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. İkinci çalışmada ise stres faktörü temel alınmış ve hem DEHB hem de YBT’nin yaşam kalitesini artıran stres düzeyi üzerinden bozduğu tespit edilmiştir. Ayrıca diğer tüm alanlardaki (bilişsel, akademik, sosyal, vb.) bozulmaların dolaylı yoldan yaşam kalitesini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (29, 74)

2.1.10. Yavaş Bilişsel Tempo ve Uyku İlişkisi

Uyanık kalmada güçlük ve gündüz uyku hali, YBT’nin resmi olmayan tanı kriterleri içinde olduğundan YBT’de uyku paterninin incelenmesi gerektiği düşüncesi

akla gelmiştir. Birçok alandaki bozulmanın “uykululuk” maddesiyle ilişkili olması sebebiyle YBT’nin uyku ile ilişkili bozukluklarla, özellikle hipersomni ile ilişkisine odaklanılmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. 2015 yılında 7346 çocukla yapılan bir çalışmada YBT-uyku ilişkisi incelenmiş ve sadece uyanma zorluğu ile YBT arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (75). 2016’da yapılan bir başka çalışmada ise uyku bozukluğu ile kliniğe gelen 300’den fazla çocuk değerlendirilmiş ve orta derecede gündüz uyuklama hali dışında YBT ile çok zayıf ilişki bulunmuştur (34).

Bazı çalışmalarda YBT ve uyku arasındaki ilişki gündüz uyuklama hali dışında net bir şekilde kurulamamıştır. Gündüz uyuklama halinin ise YBT’nin doğasına bağlı bir durum olduğu, hipersomni veya diğer psikiyatrik hastalıklardan bağımsız şekilde YBT ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (37, 49).

Güncel bir çalışmada ebeveynler tarafından rapor edilen bozulmuş/parçalanmış uyku skorunun (gece uyanmaları, uyurken konuşma veya yürüme, kabuslar ve huzursuz uyku) YBT’nin anlamlı bir öngörücüsü olmadığı, buna karşılık normalden daha fazla uyuma ve azalmış uykunun (uykuya dalamama, çok erken uyanma ve normalden daha az uyuma) YBT için anlamlı ve pozitif öngörücüler olduğu saptanmıştır. Bu durum her iki tür uyku sorununun da YBT’ye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte az uyumanın YBT ile ilişkisinin fazla uyumaya kıyasla daha zayıf olduğu saptanmış, bu sonuç da yaygın inancın aksine, gündüz uyku halinin normalden daha fazla uyumakla daha güçlü şekilde ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (31).

2.1.11. Yavaş Bilişsel Tempo Tedavisi

YBT tedavisi üzerine yapılan çalışmalar az sayıdadır. YBT ilk dönemde DEHB’nin dikkat eksikliği alt tipi olarak düşünüldüğünden metilfenidat kullanılmış

ancak semptomlarda gerileme olmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda metilfenidatın kısmi düzelme sağladığı görülmüş fakat komorbid DEHB semptomlarına mı yoksa YBT semptomlarına mı iyi geldiği anlaşılamamıştır. Yüksek doz metilfenidat kullanılan bazı çalışmalarda doz artımıyla semptom gerilemesi arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (76, 77). Yaşları 7-11 arasında değişen DEHB tanılı 126 çocukta komorbid YBT semptomlarının metilfenidata yanıt üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmanın sonuçlarına göre YBT'nin özellikle yavaşlık ve uykululuk belirtilerinin metilfenidata düşük yanıtı öngördüğü bulunmuştur (77).

Özgül öğrenme güçlüğü ve DEHB tanılı bir grup çocukla yapılan bir çalışmada 10-16 hafta süren atomoksetin tedavisinin YBT semptomlarında anlamlı düzeyde düzelme sağladığı görülmüştür (78).

DEHB ve komorbid YBT'li yetişkinlerde Lisdexamfetamin (LDX)'in denendiği güncel bir çalışmanın sonuçlarına göre plaseboya göre YBT, DEHB ve yürütücü işlev bozukluğu puanlarında anlamlı iyileşme sağlandığı belirtilmiştir. Bu, yetişkin DEHB'li bireylerde stimülan tedavisi sonrası YBT semptomlarında iyileşmeyi gösteren ilk çalışmadır (79).

Henüz denenmemiş olan ancak YBT'de işe yarayabileceği düşünülen bazı medikal tedaviler olduğu öne sürülmektedir. YBT, içe yönelim bozuklukları olan anksiyete ve depresyon ile birlikte sık görüldüğünden serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımının bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (29, 37). Ayrıca diğer bazı aktive edici antidepresanların (örneğin; venlafaksin, bupropion, vb.) özellikle YBT'de “uykulu olma” üzerine etkili olabileceği varsayılmaktadır. Ayrıca bu “uykulu olma” hali için bazı narkoleptiklerin (modafinil gibi) de işe yarayabileceği düşünülmektedir (3, 29). Ayrıca yüksek DEHB komorbiditesi düşünüldüğünde DEHB tedavisinde kullanılan klonidin ve guanfasinin etkili olabileceği varsayılmaktadır ancak bu ilaçların sedasyon gibi yan etkilerinin, YBT'de görülen uyuşukluk/uykululuk halini ağırlaştırabileceği bildirilmiştir (3). Tüm bu ilaçlar için yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (37).

YBT'de davranışsal tedaviler genellikle sosyal beceri eğitimi üzerine yoğunlaşmış olan tedavilerdir ve kısmen işe yaradığı söylenmektedir (80). YBT

semptomları gösteren DEHB tanılı olgularda psikososyal müdahalelerin değerlendirildiği bir çalışmada ergen öz bildirim ölçeklerinde bir değişiklik saptanmazken ebeveyn ölçeklerinde anlamlı değişimler bildirilmiştir. Bu müdahaleler organize olma becerileri ve ev ödevi tamamlama gibi DEHB için geliştirilmiş müdahaleler olup YBT'ye özgü davranışsal/psikososyal müdahaleler henüz bulunmamaktadır (81).

2.2 MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9, NİTRİK OKSİT, TELOMERAZ, SİRTÜİN

2.2.1 Matriks Metalloproteinaz Ailesi ve Matriks Metalloproteinaz-9

Ekstrasellüler matriks (ESM) adezyon, büyüme, apoptoz ve hücre-hücre iletişimi gibi işlevlerde rol oynar ve bu işlevlerin düzenlenmesi hücre sel aktiviteler için hayati öneme sahiptir (82). ESM'nin düzenlenmesinde rol oynayan bir protein ailesi matriks metalloproteinazlardır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) sayıları 25'ten fazla olan, hücre yüzeyinde bulunan çoklu gen ailesini oluşturur ve hedefleri arasında diğer proteazlar, proteinaz inhibitörleri, pıhtılaşma faktörleri, kemotaktik moleküller, latent büyüme faktörleri, büyüme faktörü bağlayıcı proteinler, hücre yüzeyi reseptörleri, hücre-hücre adezyon molekülleri ve neredeyse tüm yapısal hücre dışı matriks proteinleri bulunur (83).

MMP'lerin fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolüne dair önemli kanıtlar mevcuttur; bunlar arasında embriyogenez, yara iyileşmesi, inflamasyon, artrit, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları ve kanser yer alır (84). MMP ailesi substrat özgüllüğü ve ortak özelliklerine göre altı gruba ayrılmaktadır: kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, membran tipi MMP'ler ve diğer sınıflandırılmamış MMP'ler (85). Farklı kaynaklarda farklı rakamlar belirtilse de bugün için insanlarda en az 26 çeşit MMP olduğu düşünülmektedir (86).

Endojen MMP inhibitörleri (MMPI) ve MMP'lerin doku inhibitörleri (TIMP), MMP'leri sıkı bir şekilde kontrol eder. MMP'lerin aşırı ifadesi MMP'lerin ve

TIMP'lerin aktiviteleri arasında bir dengesizliğe yol açabilir ve çeşitli patolojik süreçlerin gelişimine neden olabilir (86).

2.2.1.1 Matriks Metalloproteinaz-9 (Jelatinaz B):

Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) monositler, lenfositler, polimorfonükleer lökositler ve keratinositler tarafından salgılanır (87, 88). Makrofaj ve lökositler bu enzimi hareketleri esnasında vücuttaki farklı doku kompartmanlarına penetre olabilmek için kullanırlar (87, 88). MMP-9 (Jelatinaz B), jelatin ve Tip IV kollajen için substrata özgüdür. Katalitik bölgede üç kez tekrarlayan fibronektin benzeri bölgeler içerir. Bu bölge özellikle Tip IV kollajen, jelatin ve elastinin yıkımında rol oynamaktadır (87, 88, 89).

SIRT-1 tarafından negatif olarak düzenlenen bir enzim olan MMP-9, endopeptidazlardan biridir ve ESM'nin dinamik yeniden yapılanması sürecinde önemli bir rol oynar (12). Aslında beyinde MMP-9 miktarı çok düşüktür, ancak çeşitli fizyolojik veya patolojik uyarılara yanıt olarak gen düzeyinde ekspresyonu ve enzimatik aktivitesi belirgin şekilde artar (9). Fizyolojik düzeylerde nöronal MMP-9 dendritlerin morfolojilerini ve eksitator sinapsların işlevini kontrol ederek kortikal plastisitede kilit bir rol oynar (9). MMP-9 aktivitesi özellikle sinaptik devrelerin oluştuğu ve olgunlaştığı kritik bir dönem olan doğum sonrası beyin gelişim sürecinde önemlidir ve bu sebeple hayatın ilk yıllarında beyinde MMP-9 miktarı yüksektir (90, 91). MMP-9'un beyinde hipokampus, serebellum ve serebral kortekste bulunduğu gösterilmiştir (92). MMP-9 sinaptik plastisite, beynin büyüme ve gelişmesi, bellek, öğrenme (özellikle long term potansiyalizasyon) gibi önemli işlevlerde görev almaktadır (93, 94).

MMP'ler bağışıklık sistemi hücrelerinin gelişimi, migrasyonu ve ligand-reseptör etkileşimlerinde önemli bir rol oynarlar (95). Çalışmalarda MMP'lerin nöroinflamasyondaki rolü incelenmiş ve MMP-9'un proinflamatuvar sitokinleri aktive ettiği gösterilmiştir (96, 97). T hücrelerinin hedef dokulara migrasyonu, bağışıklık sisteminin hem fizyolojik hem de patolojik yanıtları için önemlidir. MMP-9 T

hücrelerinin kan dolaşımından beyin dahil çeşitli dokulara geçişinde önemli bir rol oynar (98, 99, 100). MMP-9 ayrıca sitokinlerin ve serbest radikallerin salınımına katkıda bulunur ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğini düzenleyebilir. Bu durum otoimmün ensefalit, hipoksi beyin hasarı ve inflamatuvar merkezi sinir sistemi hastalıklarında artmış geçirgenlik ve inflamasyona katkıda bulunabilir (97, 101, 102, 103).

Yapılan çalışmalarda aşırı düzeyde eksprese edilen MMP-9'un duygudurum bozuklukları, şizofreni, epilepsi, beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıkların yanında çocukluk çağında yaygın görülen DEHB ile otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (9, 10, 11, 104). Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalar ve sağlıklı kontroller, aralarında MMP-9'un da bulunduğu bazı biyobelirteçler açısından karşılaştırılmış ve DEHB'li hastalarda MMP-9 düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (10). Danimarka'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında OSB'li hastalar ve sağlıklı kontrollerin annelerinden gebelik sürecinde alınan amniyotik sıvıların geriye dönük olarak incelenmesi sonucu OSB vakalarında kontrol grubuna göre yüksek düzeylerde MMP-9 bulunduğu gösterilmiştir (11).

416 yetişkin bipolar bozukluk tanılı hasta ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada bipolar tanılı hastalarda MMP-9 gen polimorfizminin bipolar bozukluk etyopatogenezine katkıda bulunabileceğinden bahsedilmiştir (105). Yine bipolar bozukluk tanılı hastalarla yapılan bir başka çalışmada, 30 hasta depresif atak sırasında ve hemen sonrasında remisyon döneminde, 24 hasta mani sırasında ve hemen sonrasında remisyon döneminde serum MMP-9 açısından değerlendirilmiş ve depresif ataktaki genç hastalarda (45 yaşından küçük veya eşit), hem depresyon sırasında hem de remisyon döneminde, mani dönemindeki ve kontrol grubundaki kişilere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek MMP-9 düzeyleri tespit edildiği belirtilmiştir (104). Yetişkin şizofreni hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda MMP-9'un plazma düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (106, 107).

Yakın tarihli bir çalışmanın sonucuna göre ise özgül öğrenme güçlüğü tanılı çocuklarda serum MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük

bulunmuştur (12). Çocukluk çağı psikopatolojilerinde MMP-9'un rolü ile ilgili yapılan çalışmalar ve bilgilerimiz henüz yeterli düzeyde değildir ve bu alanda yapılacak araştırmalar önem arz etmektedir.

2.2.2 Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) ilk kez vasküler endotelial gevşeme faktörü olarak tanımlanmış ve günümüzde bir çok memeli hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenlemede önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (108). NO, argininin nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından oksitlenmesiyle sentezlenir (13). Endojen olarak üretilen NO; konak savunması ve immüniteyi etkilediği gibi vasküler relaksasyon ve nöronal ileti dahil birçok fizyolojik olayın düzenlenmesinde görev alır (13, 108).

NO fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynayan çok yönlü bir sinyal molekülü ve nörotransmitterdir (109). Fizyolojik koşullarda santral sinir sisteminde nöronların hayatta kalması, farklılaşması ve proliferasyonunu; ayrıca sinaptik aktiviteyi, plastisiteyi ve vezikül taşınmasını düzenler (13). Ayrıca, noradrenalin ve dopamin salınımı, hafıza, öğrenme ve uyanıklık düzenlemesi gibi bir dizi fizyolojik fonksiyonda da rol oynar (110). Aşırı üretilmesi halinde ise çeşitli sinir sistemi hastalıklarında önemli bir nörotoksin olarak karşımıza çıkmaktadır (111). Ayrıca, birçok çalışmada NO'nun vücuttaki inflamatuvar cevapları modüle etmede karmaşık bir rol oynadığı belirtilmiştir (13, 109, 112).

Üç farklı NOS formu vardır: endotel NO sentazları (eNOS), nöronal NO sentaz (nNOS) ve indüklenmiş NO sentaz (iNOS). Kalsiyum bağımlı bir form olan eNOS, birçok hücre tipinde bulunur ve sağlıklı kan damarının çoğunlukla NO üretiminden sorumludur. nNOS, sinir sisteminde işlev gösteren özel bir tür eNOS'dur. İndüklenmiş form olan iNOS, miyositlerde, makrofajlarda ve endotelial hücrelerde bulunur ve immunolojik uyaranlar tarafından indüklenir (113, 114).

SNO, nitroso grubunun reaktif bir sistein tiyolüne dahil edildiği ve nitrozotiyol grubu oluşturduğu NO-aracılı bir posttranslasyonel modifikasyondur. SNO protein

lokalizasyonunda, aksonal taşınmada, sinaptik plastisitenin korunmasında ve çeşitli nöronal yolların düzenlenmesinde rol oynar (13, 115).

NO beyindeki en önemli sinyal moleküllerinden biridir. Hücre içindeki düzenlenmesi/üretimi ve farklı moleküllerle etkileşimi bağlamında, hem yapıcı/koruyucu hem de yıkıcı/toksik rol oynayabilir. Bu nedenle NO aynı zamanda "iki ucu keskin bir kılıç" olarak da düşünülebilir (13, 116). Artan kanıtlar NO'nun beyinle ilişkili birçok bozukluğun oluşumunda önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. NO ve SNO nöronal sinyal düzensizliği, birçok nörogelişimsel ve nörodejeneratif bozukluğun ilerlemesinde rol oynamaktadır (13).

NO nörogenezisi teşvik etmesine rağmen, anormal SNO, otizm spektrum bozukluğu gibi farklı nörogelişimsel bozukluklardan sorumlu olabilir. Geçmişte yapılan bazı çalışmalar NO'nun otizm spektrum bozukluğunda önemli bir patojen molekül olduğunu göstermiştir (14). Sinir hücreleri muhtemelen vücuttaki en savunmasız hücre tipleridir. Oksidatif ve nitroztatif stres ile anormal SNO; parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, hungtinton hastalığı, ALS ve MS gibi çeşitli nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif bozuklukların gelişiminde rol oynar (13). Ayrıca NO sinyal düzensizliği, bipolar bozukluk, migren, epilepsi, şizofreni ve bağımlılık gibi farklı nörolojik ve nöropsikiyatrik bozuklukların gelişimine neden olabilir (13, 117, 118).

Ülkemizde Sarı ve ark tarafından yapılan bir çalışmada içinde NO da bulunan ve yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu düşünülen bazı moleküllerin serum düzeyi DEHB'li çocuklar ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmış ve anlamlı düzeyde olmamakla birlikte NO düzeyi DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (10).

2.2.3. Telomeraz

Telomeraz enzimi (telomer deoksiribonükleotidil transferaz ve telomer terminal transferaz) hücre bölünmesi sırasında kısalan telomerleri uzatmaktan sorumludur. Telomeraz, iki temel bileşenden oluşur: birincisi, DNA sentezi için bir

şablon olarak hizmet eden fonksiyonel RNA bileşeni TR (insanlarda hTR veya hTERC olarak adlandırılır); diğeri, ters transkriptaz aktivitesine sahip bir katalitik protein olan TERT'tir (insanlarda hTERT) (119, 120). hTR telomeraz aktivitesinden bağımsız olarak tüm dokularda yüksek düzeyde eksprese edilmekle birlikte genellikle kanser hücrelerinde normal hücrelere kıyasla beş kat daha yüksektir (121, 122). hTERT normal hücrelerde baskılanırken, immortal hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilir, bu da hTERT'in telomeraz enzim aktivitesi için temel belirleyici olduğunu düşündürmektedir (122, 123).

Telomeraz seviyeleri erken gelişim sırasında nöral progenitör hücrelerde ve nöronlarda yüksektir ve hücre farklılaşmasıyla birlikte azalır. Telomeraz aktivitesinin ve TERT ekspresyonunun baskılanması apoptozisi teşvik ederken, TERT'in aşırı ekspresyonu, hücre ölümünü mitokondri öncesi bir adımda baskılayarak apoptozisi önler (124). Telomeraz aktivitesi beyindeki kök hücrelerin işlevi için gereklidir ve telomerazın nöronal farklılaşma, nöronal sağkalım ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli bir rolü vardır (18).

Birçok çalışma, bilişsel bozukluklar ve otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, alzheimer hastalığı ve depresyon gibi bazı nöropsikiyatrik durumların daha kısa telomerlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (17, 18, 19). Ayrıca bazı araştırmacılar telomer uzunluğu ile kronik psikososyal stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (125). Telomeraz birçok kanser çeşidinde son derece önemli bir rol oynar ve kanser sürecinin merkezi bir düzenleyicisidir. Ancak son çalışmalar, diyabet, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sedef gibi kronik inflamasyonla karakterize birçok kronik hastalıkta da telomer/telomerazın işlev bozukluğuna işaret etmektedir (126, 127, 128). İnsan somatik hücreleri düşük bazal telomeraz aktivitesi göstermekle birlikte, güncel çalışmalarda TERT'in ekspresyonunun sıkı bir düzenlemeye tabi olduğu ve çevresel uyarılara yanıt olarak çeşitli hücre tiplerinde indüklenebildiği gösterilmiştir (129). Germ hücreleri, endometrium, servikal epitelyum, epidermis, özofagus epitelyumu, barsak kriptleri, dendritik hücreler, yenilenebilir dokular (örneğin, saç folikülleri), kemik iliği hücreleri, hematopoetik kök hücreler ve aktive lenfositler ise bu kuralın istisnalarıdır ve telomeraz bu hücrelerde sürekli aktiftir (129, 130, 131, 132).

Birçok kanıt inflamasyon ile telomeraz sistemi arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. İnflamasyon telomer disfonksiyonuna neden olurken telomer disfonksiyonu veya telomer kaybı da inflamasyona yol açar (133). Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalarda telomeraz düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması (10), inflamasyon-DEHB ilişkisinden bahseden çalışmaları destekler nitelikte olmuştur (10, 134, 135). 2018 yılında yayınlanan bir gözden geçirme çalışmasında DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla birlikteliği, inflamatuvar serum biyobelirteçleri ile ilişkisi ve gen çalışmalarından elde edilen bulgular göz önüne alındığında, DEHB etyopatogenezinde nöroinflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı görüşünün gittikçe önem kazandığı vurgulanmıştır (134). Bir diğer gözden geçirme çalışmasında DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla daha sık birliktelik göstermesine ve DEHB ile artmış serum sitokinleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara dikkat çekilmiş, yaşamın erken yıllarında nöroinflamasyona neden olabilecek çevresel faktörlere maruz kalmanın DEHB riskini artırabileceği belirtilmiştir (135).

2.2.4. Sirtüin 1

Sirtüinler mayadan memeli organizmalara kadar tüm organizmalarda bulunan, son derece korunmuş bir protein ailesidir. Hepsi maya proteini olan sessiz bilgi düzenleyici 2 (Silent Information Regulator 2-SIRT-2) proteininin ortologlarıdır (136). İnsanlarda yedi adet sirtüin tanımlanmıştır (137).

Sirtüin 1 (SIRT-1) SIRT-1 geni tarafından kodlanan, telomeraz ile sıkı bir şekilde bağlantılı, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı bir deasetilaz enzimidir. Histon ve non-histon proteinler için bir hedef olmasının yanı sıra, SIRT-1 birçok farklı fizyolojik süreç için bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (20). SIRT-1 vücutta birçok endokrin fonksiyonu düzenler, organizmayı oksidatif stresle ilişkili hücrel olaylardan korur, DNA'nın stabilizasyonunu sağlar ve nörodejeneratif hastalık, metabolik bozukluklar ve kanser gibi çeşitli yaşlanmaya bağlı bozukluklardan korunmada rol oynar (20).

Telomer disfonksiyonu ve sirtüin baskılanması, hastalıklara yatkınlık, hızlanmış yaşlanma ve yaşam süresinin kısalması ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve mevcut çalışmalar, bu iki yolun sıkı bir şekilde iç içe geçtiğini ve çeşitli hastalıkları tetiklediğini göstermektedir (138). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda telomer kısalmasının SIRT-1'i baskıladığı, aynı zamanda artan SIRT-1 aktivitesinin ise telomerleri stabilize ettiği, telomer bağımlı işlev bozukluklarını hafiflettiği ve DNA onarımını sağladığı bildirilmiştir (17). Ayrıca SIRT-1'in merkezi sinir sistemi gelişimi, sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite, sirkadiyen ritim, apoptotik yollar, bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek gibi çeşitli nörobiyolojik yollarda rol aldığı ve nöron koruyucu özelliğinin olduğu bilinmektedir (17, 20, 136, 139).

SIRT-1'in özellikle çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarındaki potansiyel rolü hala tam olarak belirlenememiş olup, çoğunlukla yetişkinlerde şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve bağımlılık gibi bozukluklarda çalışılmıştır (20, 21, 22). Bazı çalışmalarda SIRT-1'in madde bağımlılığında rol oynadığı, kokain tarafından indüklendiği ve kokainin davranışsal etkilerini önemli ölçüde artırdığı öne sürülmüştür (23).

Yakın tarihte ülkemizde yaşları 8-14 arasında değişen 46 DEHB'li çocuk ve yaş ve cinsiyet olarak benzer seçilmiş 43 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre DEHB'li hastalarda serum telomeraz ve MMP-9 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek ve SIRT-1 düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmış ve bu sonuç üç molekülün de DEHB'nin şiddeti ile ve bilişsel işlevlerle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (10).

Söz konusu çalışmalarla birlikte yukarıda anlatılan dört molekülün doğrudan veya dolaylı olarak yürütücü işlevler üzerine etkisi olduğu ve/veya Yİ bozukluklarında serum düzeylerinin artmış veya azalmış olabileceği görüşü önem kazanmaya başlamıştır. Bu moleküllerin bir Yİ bozukluğu olabileceği düşünülen YBT'de çalışılmasının tanı ve ayırıcı tanı konularında literatüre katkı sağlayabileceği aşıkardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi ve Özellikleri

YBT tanılı çocuk ve ergen hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örnekleriyle MMP-9, Telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeylerini karşılaştırmayı amaçlayan bu çalışma kesitsel çalışma özelliklerini taşımaktadır. Bu çalışma için 20.07.2022 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2012-KAEK-20 numaralı protokol ile onay alınmıştır. Ayrıca çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 6162 numaralı tez projesi olarak desteklenmiştir.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar ve kontrol grubu ayrıntılı psikiyatrik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Hasta grubuna YBT tanısı konulurken komorbid DEHB dışındaki diğer hastalıklar dışlanmış olup, kontrol grubunda ise bütün hastalıklar dışlanmıştır. 40 kişilik hasta ve 42 kişilik kontrol grubu, cinsiyet ve yaş parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayacak şekilde seçilmiştir.

Polikliniğe gelen hastaların ve kontrol grubunun velilerine aydınlatılmış onam formu, sosyodemografik veri formu, Barkley Çocuk Dikkat Anketi (BÇDA) ve Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği- kısa formu (CEDÖ-KF) verilmiş, hasta ve kontrol grubuna stroop testi ve iz sürme testi uygulanmıştır.

Gelen hasta ve kontrol gruplarından kan alınıp, biyokimya tüpüne konulup 20 dakika bekletilmiştir. Sonrasında biyokimya laboratuvarına götürülüp 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilen örnekler eppendorf tüplerine konulup, çalışılana kadar -80 C de bekletilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Çalışma sırasında 6-17 yaş aralığında olmak.
- YBT kriterlerini karşılıyor olmak.

- Araştırma hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra katılımı kabul etmiş olmak.
- Ebeveyn tarafından aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalamak.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Anksiyete bozukluğu, tik bozukluğu, duygudurum bozuklukları, psikoz, obsesif-kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, yeme bozukluğu, bilişsel gerilik, OSB gibi ciddi komorbid durumların varlığı.
- Ciddi kronik tıbbi hastalık varlığı.
- Mental durumu etkileyecek aktif sistemik bir rahatsızlık varlığı.
- Alkol-madde-ilaç kullanım bozukluğunun mevcut olması.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Hasta ve kontrol gruplarının ailesini bilgilendirmek ve rızalarının almak amacıyla oluşturulmuş form.

3.4.2. Sosyodemografik Veri Formu

Bu form hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerini; gruplardaki ocuk ve ergenlerin yaşını, cinsiyetini, anne ve babalarının eğitim durumlarını, anne-babanın evlilik durumları, ailede herhangi bir ruhsal hastalığın olup olmadığı hakkında bilgileri içerir. Bu form daha önceki çalışmaların ışığında tarafımızca oluşturulmuştur.

3.4.3. Barkley ocuk Dikkat Anketi (BDA)

Russell Barkley tarafından 2013 yılında oluşturulan BDA, 12 maddeden oluşmaktadır (5). Ek olarak 2 maddede bulguların başlangıç yaşı ve hangi alanlarda

işlevde bozulmaya yol açtığı sorgulanmaktadır. Bu ölçek YBT olgularını değerlendirme amacıyla geliştirilmiştir ve her madde 4'lü Likert tipi ölçek ile değerlendirilmektedir. Puanlama şu şekildedir: 1: Asla ya da nadiren, 2: bazen, 3: sık sık, 4: çok sık. Yavaşlık alt ölçeği; aktivitenin azlığı, uyuşukluk ve yavaş davranışlar gibi maddeleri içeren toplam yedi belirtiden oluşurken hayale dalıp gitme alt ölçeği hayal kurma, boş boş bakma ve zihinsel karışıklık gibi belirtileri içeren beş maddeden oluşmaktadır (40). Barkley'nin çalışmasında 12 YBT semptomunun üç veya daha fazlasından üç veya üzeri puan alınması YBT tanısı için anlamlı kabul edilmiştir (5). Ülkemizde ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenirlik çalışması DEHB tanısı olan çocuklarda Ercan ve ark. tarafından yapılmıştır (40).

3.4.4. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa Formu (CEDÖ-KF)

CEDÖ-KF Conners tarafından, yenilenmiş uzun formlar için toplanan verilere uygulanan ayrıntılı faktör analizi sonucunda en yüksek faktör yükü veren maddelerin seçilmesi ile oluşturulmuştur (140, 141). Bir çocuğun davranışlarını taramaya yardımcı olan 27 sorudan oluşur ve üç alt ölçek (Hiperaktivite Alt Ölçeği, Bilişsel Sorunlar/Dikkatsizlik Alt Ölçeği ve Karşıtlık Alt Ölçeği) ve bir yardımcı ölçek (DEHB İndeksi) içerir (141). Bu sorular problemlerin sıklığına göre 0 ile 3 arasında (0=hiçbir zaman, 1=nadiren, 2=sıklıkla ve 3=her zaman) derecelendirilir. Conners'ın dereceleme ölçekleri DEHB'de en çok kullanılan araçlardan biridir (141). Conners, çocuk ve ergenlerde, öncelikle DEHB olmak üzere çeşitli sorun davranışları belirlemede klinik tanıya yardımcı olmak, uygulanan tedavinin ve/veya eğitimin etkilerini belirlemek amacıyla bir dizi ölçme aracı geliştirmiştir (141, 142). Ölçekten alınan puan arttıkça o alandaki problemlili davranışın şiddeti artmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Kaner ve ark. Tarafından yapılmıştır (141).

3.4.5. İz Sürme Testi (İST)

İST, Reitan tarafından geliştirilmiştir (143). Görsel iz sürme, zihinsel esneklik, sürdürülebilir dikkat, konsantrasyon, görsel-motor kavramsal tarama, motor hız,

planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, tepki ketlemesi, set değiştirme, engellenmeye karşı tolerans gibi frontal bölge işlevleri olarak da tanımlanan yönetici işlevleri değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (144). İki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde (Bölüm A), sayfa üzerinde düzenli bir şekilde rastgele yer alan daire içindeki 25 rakamın sırasıyla birleştirilmesi, ikinci bölümde (Bölüm B) karışık sırada yuvarlak içindeki 25 rakam ve harfin sırasıyla çizilerek birleştirilmesi gerekir. İkinci bölümde kişinin bir harf bir sayı arasında set değiştirmesi gerekmektedir. (1- A, 2-B, 3-C, 4-D vs.). Her testin öncesinde deneme testi uygulanır. Teste ait performansın değerlendirilmesinde, testi bitirme süresi, hata sayısı, düzeltilmiş hata sayısı ve ipucu sayısı ayrı hesaplanmaktadır (145). Dorsolateral prefrontal korteks işlevlerini ölçmede duyarlı olduğu ileri sürülen İST'in A ve B formları ile ilgili yapılan analizlerde, A formunun görsel tarama, dikkat ve motor fonksiyonla ilişkili olduğu; B formunun ise daha çok zihinsel esneklik, dikkati eş zamanlı olarak birden fazla uyarana yöneltme becerisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (145, 146).

Testin çocuk ve yetişkin formları vardır. Çocuk formu 9-14 yaş grubuna, yetişkin formu 15 yaş ve üzerine uygulanır. İST'nin 6-15 yaş Türk çocukları için standardizasyonu Şahin-Aközel, Altınoğlu Dikmeer ve Erol tarafından yapılmıştır (145). İST'in 50 yaş ve üzeri Türk örneklemini için standardizasyon çalışması ise Cangöz ve ark. tarafından yapılmıştır (147).

3.4.5. Stroop Testi

Tepki ketleme, seçici dikkat, bilgi işleme hızı ve bilişsel esnekliği değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir yürütücü işlev testidir (148). Test 1935'te John Ridley Stroop tarafından geliştirilmiş olup, günümüzde kullanılmakta olan pek çok formu mevcuttur (149, 150). BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan TBAG Formu, özgün Stroop testi (Stroop 1935) ve Victoria formunun (Regard 1981) birleşiminden oluşmuştur (148). Stroop Testi TBAG formunun Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır (148). Test değişen taleplere karşı hastanın algısal kurulumunu (set) değiştirip değiştiremeyeceğini ölçmektedir. Bu test için dört farklı kart kullanılmaktadır. Birinci kartın üzerinde

gelişigüzel renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı, sarı), her sırada beş sözcük olacak şekilde 10 sıra halinde siyah harflerle basılmıştır. İkinci kart da bu renklerle basılmış aynı sayıda noktalar, üçüncü kartta renklerin yazılı olduğu (her yazılı renk ismi başka bir renkle basılı olmak üzere) aynı sayıda renk isimleri, dördüncü kartta da farklı renklerle yazılmış gelişigüzel sözcükler bulunmaktadır. İlk olarak siyah basılı kartın olabildiğince hızlı okunması istenir. Bu sırada yapılan yanlışlar ve düzeltmeler ile toplam harcanan zaman kaydedilir. İkinci aşamada renkli yazılmış renk isimleri, üçüncü aşamada şekillerin renkleri, dördüncü aşamada renk ismi olmayan sözcük renkleri ve beşinci aşamada da renk ismi olan sözcük renkleri söyleme doğruluğu ve zamanı kaydedilir (148). Stroop etkisi bir kelimenin yazılışında kullanılmış olan rengin söylenmesi istendiğinde elde edilir. Ancak bu kelimenin kendisinin de bir rengi ifade etmesi gerekmektedir. Kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, rengi söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu bölüme göre uzar. Stroop bozucu etki bu gecikmeyle ilgilidir (148). Stroop görevi kişinin algısal kurulumunu değiştirmesi gerektiği durumlarda ve özellikle de bir “bozucu etki” altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı gerçekleştirebilme yeteneğini ortaya koyar (148).

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS(Statistical Package for social Sciences) for Windows 20.0” programı ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda parametrik değerlerin (yaş, ölçek puanları vs.) karşılaştırmasında Student’s t testi, nonparametrik değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi (yaş, ölçek puanları vs.) ile karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki devamlı verilerin birbiri ile ilişkisini değerlendirmek için Spearman bağıntı analizi, kan parametrelerinin hayale dalma ve yavaşlık puanlarına etkisini değerlendirmek için multiple lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Bu çalışmaya katılan olguların demografik bilgileri Tablo 1’de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Yine hasta grubu ile kontrol grubu arasında anne yaşı, baba yaşı ve eğitim durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hasta grubunun yaş ortalaması 10.85 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 11’di. Yine hasta grubunun eğitim durumu ortalaması (sınıf düzeyi) 5.32 iken kontrol grubunun eğitim durumu 5.35’ti.

Olguların kardeş sayısı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Çalışma grubunun ortalama kardeş sayısı 1.32 iken kontrol grubunun kardeş sayısı 1.80’dir.

TABLO 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri

	Hasta Ort $\pm$ SS	Kontrol Ort $\pm$ SS	t değeri	p değeri
Yaş	10.85 $\pm$ 3.10	11.00 $\pm$ 3.93	-0.191	0.849 ¹
Cinsiyet				
Erkek	23(%57.5)	24(%57.1)		0,974 ²
Kız	17(%42.5)	18(%42.9)		
Anne yaşı	39.55 $\pm$ 5.99	38.85 $\pm$ 6.74	0.491	0.625 ¹
Baba yaşı	42.10 $\pm$ 5.19	42.50 $\pm$ 6.45	-0.308	0.759 ¹
Eğitim durumu	5.32 $\pm$ 3.02	5.35 $\pm$ 3.83	-0.42	0.966 ¹
Kardeş sayısı	1.32 $\pm$ 1.22	1.80 $\pm$ 0.80	-2.125	0.039¹

1: t testi, 2: Ki Kare testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.2. Klinik Özellikler

CEDÖ-KF alt ölçek puan ortalamaları hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Yine BÇDA alt ölçek puan ortalamaları da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma ve kontrol gruplarının CEDÖ-KF ve BÇDA puanları Tablo 2’de gösterilmiştir.

TABLO 2. Hasta ve kontrol grubunun CEDÖ-KF ve BÇDA alt ölçek puan ortalamaları

	Hasta Ort $\pm$ SS	Kontrol Ort $\pm$ SS	Z değeri	p değeri
Conners-Karşı gelme alt ölçeği	6.37 $\pm$ 4.30	3.07 $\pm$ 2.42	-3.916	<0.001
Conners-Bilişsel problemler-dikkatsizlik alt ölçeği	10.42 $\pm$ 5.75	1.90 $\pm$ 1.89	-5.879	<0.001
Conners-Hiperaktivite alt ölçeği	4.07 $\pm$ 3.94	1.04 $\pm$ 1.46	-4.422	<0.001
Conners- DEHB indeksi alt ölçeği	20.53 $\pm$ 7.91	5.19 $\pm$ 3.38	-7.112	<0.001
Barkley- Hayale dalma alt ölçeği	17.72 $\pm$ 3.43	7.28 $\pm$ 0.55	-8.045	<0.001
Barkley-Yavaşlık alt ölçeği	12.35 $\pm$ 3.37	5.54 $\pm$ 0.80	-7.747	<0.001

Mann Whitney U, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

TABLO 3. Hasta ve kontrol grubunun İST ve stroop test sonuçları açısından karşılaştırılması

	Hasta (n=36) Ort ± SS	Kontrol (n=32) Ort ± SS	t veya z değeri	p değeri
İST-A süre	46.50 ± 26.74	30.69 ± 12.74	-3.185	0.001²
İST-A hata	0.16 ± 0.56	0.03 ± 0.17	-1.263	0.207 ²
İST-A düzeltme	1.25 ± 6.65	0.15 ± 0.36	-0.100	0.920 ²
İST-B süre	118.94 ± 78.28	63.28 ± 23.93	4.058	<0.001¹
İST-B hata	1.44 ± 1.96	0.09 ± 0.29	-4.316	<0.001²
İST-B düzeltme	2.63 ± 13.78	0.34 ± 0.54	-0.248	0.804 ²
Stroop1 süre	15.77 ± 5.62	10.34 ± 2.62	-5.105	<0.001²
Stroop1 hata	0.05 ± 0.33	-	-0.943	0.346 ²
Stroop1 düzeltme	0.11 ± 0.31	-	-1.929	0.054 ²
Stroop2 süre	16.75 ± 5.62	10.31 ± 2.20	6.289	<0.001¹
Stroop2 hata	0.08 ± 0.50	-	-0.943	0.346 ²
Stroop2 düzeltme	0.33 ± 0.58	-	3.416	0.002¹
Stroop3 süre	20.05 ± 6.74	14.78 ± 3.69	4.055	<0.001¹
Stroop3 hata	0.05 ± 0.23	-	-1.343	0.179 ²
Stroop3 düzeltme	0.75 ± 1.10	0.18 ± 0.39	2.854	0.007¹
Stroop4 süre	27.97 ± 9.24	19.25 ± 7.09	4.322	<0.001¹
Stroop4 hata	0.13 ± 0.42	-	-1.929	0.054 ²
Stroop4 düzeltme	1.47 ± 1.78	0.28 ± 0.45	3.872	<0.001¹
Stroop5 süre	46.36 ± 19.02	28.15 ± 8.61	5.174	<0.001¹
Stroop5 hata	0.72 ± 1.42	0.09 ± 0.29	-2.471	0.013²
Stroop5 düzeltme	2.88 ± 2.02	0.87 ± 0.65	5.639	<0.001¹

1: t testi, 2: Mann Whitney U, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hasta grubu ve kontrol grubunun nöropsikolojik testlerinin süre, hata ve düzeltme sayıları Tablo 3'te sunulmuştur. Tablodan da anlaşılabacağı gibi hasta grubunun İST ve stroop alt bölüm sürelerinin tamamı kontrol grubundan anlamlı olarak daha uzundu. Yine hasta grubunun İST-B ve stroop 5. bölümünün hata sayısı ile stroop 2,3,4 ve 5. bölümlerinin düzeltme sayıları kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti.

4.3. Kan değerleri

Hasta grubunda serum MMP-9 ve NO düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ($p<0.001$) bulunmuştur. Serum telomeraz ve SIRT-1 düzeyleri açısından kıyaslandığında ise hasta grubunda bahsi geçen moleküller kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

TABLO 4. Hasta ve kontrol grubunun serum MMP-9, Telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeyleri

	Hasta Ort $\pm$ SS	Kontrol Ort $\pm$ SS	Z değeri	p değeri
MMP-9	208.36 $\pm$ 238.46	378.89 $\pm$ 274.90	-3.511	<0.001
Telomeraz	557.84 $\pm$ 289.58	317.31 $\pm$ 89.76	-5.942	<0.001
SIRT-1	0.59 $\pm$ 0.13	0.54 $\pm$ 0.18	-2.738	0.006
NO	0.94 $\pm$ 2.69	8.77 $\pm$ 11.49	-5.101	<0.001

Mann Whitney U, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

TABLO 5. YBT olan grupta komorbid DEHB'si olan ve olmayan hastaların kan değerleri

	DEHB'si olanlar (n=15) Ort $\pm$ SS	DEHB'si olmayanlar (n=25) Ort $\pm$ SS	Z değeri	p değeri
MMP-9	271.85 $\pm$ 328.74	170.27 $\pm$ 159.16	-.964	0.335
Telomeraz	599.36 $\pm$ 350.10	532.92 $\pm$ 251.10	-.936	0.349
SIRT-1	0.58 $\pm$ 0.15	0.59 $\pm$ 0.12	-.629	0.529
NO	0.55 $\pm$ 1.14	1.17 $\pm$ 3.29	-1.378	0.168

Mann Whitney U, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmının komorbid DEHB tanısı mevcuttu. Komorbid DEHB tanısı olan ve olmayan hastaların serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO değerleri karşılaştırılınca anlamlı fark saptanmadı. DEHB tanısı olan ve olmayan hastaların kan değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

TABLO 6. İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO değerlerinin karşılaştırılması

	İlaç kullanan hastalar (n=14) Ort $\pm$ SS	İlaç kullanmayan hastalar (n=26) Ort $\pm$ SS	Z değeri	p değeri
MMP-9	294.06 $\pm$ 333.69	162.22 $\pm$ 156.45	-1.560	0.119
Telomeraz	590.65 $\pm$ 363.05	540.16 $\pm$ 247.69	-.510	0.610
SIRT-1	0.60 $\pm$ 0.15	0.58 $\pm$ 0.12	-.114	0.910
NO	0.60 $\pm$ 1.18	1.12 $\pm$ 3.23	-.683	0.495

Mann Whitney U, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmı komorbid DEHB tanıları sebebiyle ilaç kullanıyordu. Hastaların 8'inin metilfenidat, 5'inin atomoksetin, 1 tanesinin ise

antipsikotik ilaç kullanımı mevcuttu. İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO değerleri karşılaştırılınca anlamlı fark saptanmadı. İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların kan değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

4.4. Korelasyon Tabloları

TABLO 7. Hasta ve kontrol grubunun kan değerleri ile ölçekler ve nöropsikolojik testlerinin korelasyonları

	MMP-9	Telomeraz	SIRT-1	NO
Yaş	0.060	0.070	0,189	-.071
Conners-Karşı gelme alt ölçeği	-.157	0.462**	0.133	-.294**
Conners-Bilişsel problemler-dikkatsizlik alt ölçeği	-.098	0.590**	0.301**	-.313**
Conners-Hiperaktivite alt ölçeği	-.131	0.501**	0.350**	-.316**
Conners- DEHB indeksi alt ölçeği	-.207	0.603**	0.289**	-.490**
Barkley- Hayale dalma alt ölçeği	-.342**	0.620**	0.295**	-.542**
Barkley-Yavaşlık alt ölçeği	-.294**	0.573**	0.282**	-.468**
Stroop total süre	-.285**	0.400**	0.196	-.343**
Stroop total hata	-.137	0.108	0.92	-.207
Stroop total düzeltme	-.252*	0.300*	0.187	-.269*
IST total süre	-.275*	0.286*	0.056	-.142
IST total hata	-.205	0.276*	0.192	-.494**
IST total düzeltme	-.026	-.015	-.018	0.056

Spearman korelasyon analizi * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

TABLO 8. Hasta grubunun kan değerleri, Barkley alt ölçek puanları ve nöropsikolojik testlerinin korelasyonları

	STS	STH	STD	İTS	İTH	İTD	HD	Y
Yaş	-.646**	.022	- .188	- .704**	-.151	.276	-.054	.041
MMP-9	-.023	-.042	.100	-.029	-.073	-.129	.029	.312
Telomeraz	-.075	-.164	- .249	-.019	-.219	.025	.218	- .011
SIRT-1	.016	.115	.086	-.073	-.012	.022	.054	.003
NO	-.058	-.054	.188	.213	-.166	-.284	-.233	- .020
Stroop total süre(STS)	1	.392*	.253	.779**	.613**	-.075	.362*	.002
Stroop total hata(STH)	.392*	1	.104	.153	.409*	.147	.200	.161
Stroop total düzeltme(STD)	.253	.104	1	.251	.280	.121	-.043	- .017
İST total süre(ITS)	.779**	.153	.251	1	.448**	-.095	.138	- .224
İST total hata(ITH)	.613**	.409*	.280	.448**	1	.386*	.273	.120
İST total düzeltme(İTD)	-.075	.147	.121	-.095	.386*	1	.259	.179
Hayale dalma(HD)	.362*	.200	- .043	.138	.273	.259	1	.424**
Yavaşlık(Y)	.002	.161	- .017	-.224	.120	.179	.424**	1

Spearman korelasyon analizi * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

TABLO 9. Hasta grubunun kan değerlerinin korelasyonları

	MMP-9	Telomeraz	SIRT-1	NO
MMP-9	-	.155	-.018	-.024
Telomeraz		-	.403*	-.248
SIRT-1			-	-.141

*Spearman korelasyon analizi * $p < 0.001$*

Tablo 7’de hasta ve kontrol grubunun kan değerleri ile ölçekler ve nöropsikolojik testlerinin korelasyonları sunulmuştur. Bu tabloya göre:

- MMP-9 ile Barkley hayale dalma, Barkley yavaşlık, stroop total süre, stroop total düzeltme ve İST total süre arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon,
- Telomeraz ile Conners tüm alt lekleri, Barkley tüm alt ölçekleri, stroop total süre ve total düzeltme, İST total süre ve total hata arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon,
- SIRT-1 ile Conners bilişsel problemler-dikkatsizlik, hiperaktivite, DEHB indeksi alt ölçekleri ve Barkley hayale dalma, yavaşlık alt ölçekleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon,
- NO ile Conners ve Barkley tüm alt ölçekleri, stroop total süre, stroop total düzeltme ve İST total hata arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 8’de hasta grubunun kan değerleri, ölçekler ve nöropsikolojik testlerinin korelasyonları sunulmuştur. Bu tabloya göre;

- MMP-9 ile Conners bilişsel problemler-dikkatsizlik alt leği arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon,

- Telomeraz ile Conners karşı gelme, bilişsel problemler-dikkatsizlik, hiperaktivite arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 9’da hasta grubunun kan değerlerinin korelasyonları sunulmuştur. Bu tabloya göre:

- Telomeraz ile SIRT-1 arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

4.5. Regresyon Analizi

TABLO 10. Yavaşlık (sluggishness) skorunun lineer regresyonla değerlendirilmesi

	<i>B(standardized)</i>	SE	β	<i>t</i>	<i>p</i>	Confidence interval (%95)
Konstant	-5.164	7.155		-.722	0.473	Alt sınır: -19.410 Üst sınır: 9.083
Log MMP-9	-1.139	0.937	-.118	-1.216	0.228	Alt sınır: -3.005 Üst sınır: 0.726
Log-Telomeraz	6.761	2.391	0.229	2.828	0.006	Alt sınır: 2.000 Üst sınır: 11.521
Log-SIRT-1	3.479	4.242	0.079	0.820	0.415	Alt sınır: -4.968 Üst sınır: 11.926
Log-NO	-1.559	0.525	-.308	-2.968	0.004	Alt sınır: -2.605 Üst sınır: -.513

$R^2 = 0.333$, Adjusted $R^2 = 0.299$, $F = 9.627$, $p < 0.001$

Hasta ve kontrol grubunda, yavaşlık (sluggishness) puanları ile serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1, NO düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Serum telomeraz ve NO düzeyinin YBT’nin yavaşlık boyutunu anlamlı şekilde yordadığı görülmüştür. Sonuçlar Tablo 10’da gösterilmiştir.

TABLO 11. Hayale dalma (daydreaming) skorunun lineer regresyonla değerlendirilmesi

	<i>B(standardized)</i>	SE	β	<i>t</i>	<i>p</i>	Confidence interval (%95)
Konstant	-11.605	8.646		-1.342	0.183	Alt sınır: -28.821 Üst sınır: 5.612
Log MMP-9	-2.621	1.132	-.196	-2.315	0.023	Alt sınır: -4.875 Üst sınır: -.367
Log-Telomeraz	11.827	2.889	0.378	4.093	<0.001	Alt sınır: 6.074 Üst sınır: 17.580
Log-SIRT-1	2.659	5.126	0.044	0.519	0.605	Alt sınır: -7.549 Üst sınır: 12.867
Log-NO	-2.405	0.635	-.344	-3.788	<0.001	Alt sınır: -3.669 Üst sınır: -1.141

$R^2 = 0.489$, Adjusted $R^2 = 0.463$, $F = 18.432$, $p < 0.001$

Hasta ve kontrol grubunda, hayale dalma (daydreaming) puanları ile serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1, NO düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Serum telomeraz ve NO düzeyinin YBT'nin hayale dalma boyutunu anlamlı şekilde yordadığı görülmüştür. Sonuçlar Tablo 11'de gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda çocuk ve ergen psikiyatrisinde nispeten yeni bir tanı olan YBT'yi daha iyi anlamak adına yapılan çalışmalar gittikçe önem kazanmaktadır. Biz bu çalışmada YBT tanılı çocuk ve ergenleri yürütücü işlevler ve serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeyleri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürdeki çalışmaların sonuçları genel olarak YBT tanılı bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla bir Yİ testi olan stroop testi görevlerinde anlamlı düzeyde farklı sonuçlar sergilemediği yönünde olmakla birlikte çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (151). Ülkemizde yapılan, DEHB ve YBT olgularının nöropsikolojik işlevler açısından değerlendirildiği bir çalışmada, komorbid YBT'si olan DEHB hastalarının, sadece DEHB tanısı olan gruba ve kontrol grubuna göre stroop testinde daha fazla hata yaptıkları görülmüştür. Ancak aynı çalışmada diğer nöropsikolojik test sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde YBT'nin yürütücü işlev bozukluğundan ziyade uyanıklık ve oryantasyon sorunlarıyla karakterize bir bozukluk olduğu yorumu yapılmıştır (152). Üniversite öğrencileriyle yapılan bir çalışmada, DEHB komorbid YBT, pür YBT ve kontrol grubuna nöropsikolojik testler uygulanmış ve pür YBT tanılı grup ile kontrol grubu arasında stroop görevleri dahil nöropsikolojik test sonuçları açısından anlamlı fark bulunamamıştır (36). Biz de çalışmamızda hasta grubunun stroop testinin 5 alt bölümünü de anlamlı olarak daha uzun sürede tamamladığını, stroop 2-3-4-5. alt bölümlerinde yapılan düzeltme ve stroop 5 alt bölümünde yapılan hata sayısının hasta grubunda anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu bulduk. YBT'li hastalarla yapılan stroop testinin kullanıldığı kısıtlı sayıda çalışma olmakla birlikte yukarıda bahsedilen bir çalışma ile bizim sonucumuz tutarlıdır denilebilir ancak bahsi geçen çalışmada stroop testinin alt bölümlerinin süre, hata ve düzeltme sayıları ayrıntılı olarak belirtilmediği için yeterli düzeyde karşılaştırma yapılamamıştır (152). Yapılacak daha fazla sayıda çalışma ile bilgilerimiz netleşecektir.

Literatür araştırmamıza göre, YBT'li çocuklarla yapılan çalışmalarda İST çok az kullanılmıştır. YBT'de nöropsikolojik işlevselliğin konu alındığı 2021 tarihli bir çalışmada, İST-A bölümü işlem hızını değerlendirmek için kullanılan testlerden biri olmuş ve çalışmanın sonucunda YBT'li çocukların işlem hızı dahil diğer birçok

yürütücü işlev alanında anlamlı olarak daha zayıf performans gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır (153). Willcutt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada YBT'li hastalara bizim çalışmamızda kullandığımızdan farklı Yİ testleri (stop-sinyal testi, vb.) uygulanmış ve YBT, işlem hızı, sürekli dikkat gibi Yİ alanlarında anlamlı düzeyde başarısızlık ile ilişkilendirilmiştir (71). YBT'li çocuklarda Yİ alanlarında bozulma olmadığını öne süren çalışmalar da literatürde mevcuttur (152, 154). Biz de çalışmamızda hasta grubunda İST A ve B bitirme sürelerinin anlamlı olarak daha uzun, İST B hata sayısının hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulduk. Bu sonuç yukarıda anlatılan, YBT'nin Yİ bozukluğuna sebep olduğunu öne süren çalışmalarla tutarlı bir sonuçtur denilebilir. Sonuç olarak YBT'li hastalarla yapılan çalışmalarda uygulanan nöropsikolojik test sonuçlarının çelişkili olmasından da anlaşılacağı gibi, YBT'nin Yİ bozukluğu ile karakterize bir psikopatoloji olup olmadığı konusu henüz netleşmiş değildir. Yapılacak daha fazla sayıda çalışma ile daha net ve tutarlı bulgulara ulaşmak mümkün olabilecektir.

YBT'li çocuklarla CEDÖ kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. DEHB tanılı çocuklarda komorbid YBT belirtilerinin araştırıldığı bir çalışmada CEDÖ uzun formu kullanılmış ve YBT skoru yüksek çocuklarda CEDÖ karşı gelme, dikkatsizlik ve DEHB indeksi alt ölçek puanları YBT skoru düşük olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, hiperaktivite alt ölçek puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (155). DEHB ve YBT'li çocuklarla yapılan bir çalışmada, YBT'nin iki alt boyutundan bahsedilmiştir (düzensiz uyanıklık ve yavaşlık). Aynı çalışmada Conners ölçeğinin bizim çalışmamızda kullandığımızdan farklı bir formu olan Conners-3 kullanılmış, yapılan analizlerde YBT- düzensiz uyanıklık boyutu, Conners-3 hiperaktivite alt ölçek puanı ile anlamlı olarak pozitif ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada YBT-yavaşlık boyutu ile Conners-3 hiperaktivite alt ölçek puanı negatif ilişkili, karşı gelme/saldırganlık alt ölçek puanı ise YBT'nin her iki boyutuyla negatif ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular YBT'nin iki farklı görünümü olduğu ve farklı şekilde değerlendirilmeleri gerektiği şeklinde yorumlanmıştır (156). Orak hücreli anemi hastalarıyla yapılan, Conners-3'ün kullanıldığı bir başka çalışmada hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçek puanı, karşı gelme alt ölçek puanı ve dikkatsizlik alt ölçek puanı ile YBT belirtileri anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur (157).

YBT’de sosyal becerilerin incelendiği bir çalışmada, YBT skoru düşük grup ile yüksek olan grup arasında Conners-3 ebeveyn formundaki dikkatsizlik alt ölçek puanı, karşı gelme/saldırganlık alt ölçek puanı, hareketlilik/dürtüsellik alt ölçek puanı ve DEHB indeksi alt ölçek puanı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (158). Bizim çalışmamızda CEDÖ-KF’nin tüm alt ölçek puan ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Hiperaktivite alt ölçek puanının yüksek bulunması, YBT’nin farklı boyutları olan bir bozukluk olduğu ve düzensiz uyanıklık baskın görünümde hiperaktif/dürtüsel belirtilerin görülebileceğini belirten çalışma ile (156) ve yukarıda bahsedilen YBT belirtileri gösteren çocuklarda Conners-3 hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçek puanı yüksek bulunan diğer çalışmalarla tutarlı bir bulgudur (155, 157). Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşılabileceği gibi, YBT’li çocuklarda karşı gelme davranışlarıyla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda CEDÖ-KF karşı gelme alt ölçek puanları hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti, bu sonuç yukarıda bahsedilen bazı çalışmalarla tutarlıdır (155, 157). Çalışmamızda bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçek puanının hasta grubunda yüksek çıkması, YBT belirtileri ve dikkat sorunlarının yakın ilişkili bulunduğu çalışmalarla tutarlı bir bulgudur (155, 157). Tüm bunların yanında, çalışmamızdaki bazı hastaların komorbid DEHB tanısının bulunması sebebiyle de CEDÖ-KF’nin tüm alt ölçek puan ortalamaları daha yüksek çıkmış olabilir ve bu durum YBT’nin sadece DE baskın DEHB ile değil, kombine ve hatta hiperaktivite baskın DEHB ile de komorbid görülebileceğini öne süren çalışmaların sonuçlarıyla da tutarlıdır diyebiliriz (50, 51, 52).

Güncel çalışmalar telomeraz, MMP-9, SIRT-1 ve NO’nun fizyolojik etkilerinin yanı sıra otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, alzheimer hastalığı ve duygudurum bozuklukları dahil birçok nöropsikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğunu göstermektedir (17, 18, 125, 159, 160). Yakın tarihli iki çalışmada, bir Yİ bozukluğu olan DEHB’de yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu düşünülen bu moleküllerin serumdaki düzeyi araştırılmış ve serum MMP-9, SIRT-1, NO ve telomeraz düzeyleri ile DEHB’deki Yİ bozukluğu arasında ilişki saptanmıştır (MMP-9, telomeraz yüksekliği ve SIRT-1 düşüklüğü anlamlı ilişki) (10, 16). Biz de bu çalışmada DEHB ile yakın ilişkili olduğu bilinen YBT’de serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeylerini araştırdık.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında söz konusu 4 molekül açısından anlamlı fark saptadık. Hasta grubunun serum MMP-9 ve NO değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük ($p<0.001$), serum telomeraz ($p<0.001$) ve SIRT-1 ($p=0.006$) düzeyi ise anlamlı düzeyde yüksekti. Yaptığımız çalışma literatür araştırmamıza göre YBT tanılı çocuk ve ergenlerde serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeylerini ve YBT'nin söz konusu moleküllerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

NO ile ilgili olarak bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda, NO'nun çok yüksek konsantrasyonlarda bulunması durumunda serbest radikal olarak etki ettiği ve oksidatif stresi arttırarak nörotoksik etkiler gösterdiği belirtilmiştir (109). Oksidatif stres ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da, genel olarak DEHB'li hastalarda kan NO düzeylerinin ve oksidatif stresin yüksek olduğu öne sürülmüştür (15, 160, 161). 2020 yılında ülkemizde 35 DEHB'li çocukla yapılan bir çalışmanın sonucunda serum NO seviyesi anlamlı düzeyde olmamakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (16). DEHB'li çocuklarla yapılan bir diğer çalışmada hasta grubunun NO seviyesi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada oksidan molekül seviyelerinin artışının, merkezi sinir sistemindeki yağ asidi metabolizmasını etkilediği ve en nihayetinde dopaminin yapı ve işlevlerini bozduğu yorumu yapılmıştır (161). Yine yakın tarihte DEHB'li çocuklarda melatonin düzeyi, oksidatif ve nitrozasif stresin incelendiği başka bir çalışmanın sonucuna göre de serum NO düzeyleri hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (15). Aynı çalışmada antioksidan bir hormon olduğu düşünülen melatonin düzeyi de hasta grubunda daha yüksek bulunmuş ve bunun oksidan molekül artışını telafi edici bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir. 2006 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, DEHB tanılı çocukların serum NO düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (162). 2017 yılında ülkemizde yapılan, 45 DEHB tanılı ve 45 sağlıklı çocuğun dahil edildiği bir başka çalışmada ise hasta grubu ve sağlıklı kontroller arasında serum NO düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (163). Yukarıda anlatılan çalışmalardan da anlaşılabacağı gibi DEHB'li çocuklarda NO düzeyini konu alan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bizim çalışmamızda NO hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı

düzeyde düşük bulunmuştur. YBT'li hastalarda NO düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma olmamakla birlikte, yakın ilişkili bir bozukluk olan DEHB'de NO düzeyinin düşük bulunduğu çalışma ile (162) uyumlu bir sonuçtur denilebilir ancak NO'nun bilişsel fonksiyonlar ve yürütücü işlevler üzerine etkisinin net olarak anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MMP-9'un bağımlılık, epilepsi, duygudurum bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, DEHB gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (9, 94, 164). MMP-9'un bir Yİ bozukluğu olan DEHB ile ilişkili olup olmadığı hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde DEHB'de MMP-9 düzeyini araştıran yalnızca üç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yüksek serum MMP-9 düzeyi ile DEHB belirtilerinin şiddeti ve özellikle hiperaktivite-dürtüsellik arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (10, 164, 165). Bahsi geçen çalışmalardan biri Polonya'da yaşları 7-12 arasında değişen 37 kombine tip DEHB tanılı çocukla yapılmış ve serum MMP-9 düzeyi ile DEHB semptom şiddeti, özellikle dürtüsel belirtiler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (164). Bir diğer çalışmada ise DEHB tanılı çocuklar ve sağlıklı kontroller serum MMP-2, MMP-9, TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve her üç molekülün de hiperaktif/impulsif özellikler baskın grupta en yüksek ve dikkat eksikliği baskın grupta en düşük seviyede olmak üzere hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (165). Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalar ve sağlıklı kontroller, aralarında MMP-9'un da bulunduğu bazı biyobelirteçler açısından karşılaştırılmış ve DEHB'li hastalarda MMP-9 düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (10). Yine aynı çalışmada MMP-9'un DEHB semptom şiddeti ve bilişsel fonksiyonlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunun MMP-9 düzeyi kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktü. Bu bulgu DEHB'li hastalar ve bizim çalışmamız arasında tutarsız gibi görünmekle birlikte, DEHB'li hastalarla yapılmış çok az sayıda çalışma olması ve YBT'li hastalarla yapılmış benzer bir çalışma olmaması, yeterli düzeyde karşılaştırma yapmayı olanaksız kılmaktadır. Ek olarak, MMP-9'un SIRT-1 tarafından negatif düzenlendiği bilinmektedir (166, 167). Ancak biz çalışmamızda hasta grubunda MMP-9'u düşük, SIRT-1'i yüksek bulmamıza rağmen SIRT-1 ve

MMP-9 arasında negatif bir korelasyon bulamadık. Hasta ve kontrol sayımızın nispeten az olması sebebiyle böyle bir sonuca ulaşmış olabiliriz. Daha büyük örnekleme yapılacak çalışmalar konuyu aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışma, bilişsel bozukluklar, otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, alzheimer hastalığı ve depresyon gibi bazı nöropsikiyatrik durumların daha kısa telomerlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (17, 18, 19). Ayrıca, bazı araştırmacılar telomer uzunluğu ile kronik psikososyal stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (125). Şu ana kadar DEHB'de telomer uzunluğunu araştıran sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. (10, 159, 168). Bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 2012-2014 yılları arasında 6-16 yaş aralığındaki 61 DEHB'li çocuk ve ebeveynlerinin telomer uzunluğu ve çocukların DEHB semptomları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre hiperaktif-impulsif özelliklerle çocukların telomer uzunluğu arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (168). Bir diğer çalışmada ise beklentilere ters olarak DEHB'li genç yetişkinler ve kontrol grubunun telomer uzunluğu kıyaslanmış, genç yetişkinlerde telomer uzunluğu, çocukluk çağındaki DEHB belirtileri, özellikle hiperaktivite-impulsivite ile pozitif ilişkili bulunmuştur (159). Literatürde DEHB'de direkt olarak serum telomeraz düzeyinin incelendiği yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada ise hasta grubunda telomeraz düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da telomeraz düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu DEHB'li hastalarda serum telomeraz düzeyinin yüksek saptandığı çalışma ile ortak bir bulgu olarak karşımıza çıkmakta ve YBT'nin etyopatogenezinde de nöroinflamasyonun rol oynayabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Elbette çalışmamız YBT'li hastalarda telomeraz düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma olması sebebiyle konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılması ve bulgularımızın replike edilmesi gerekmektedir.

SIRT-1'in çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarındaki potansiyel rolü hala tam olarak belirlenememiş olup, çoğunlukla yetişkinlerde şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve bağımlılık gibi bozukluklarda çalışılmıştır (20, 21, 22). Yapılan çalışmalarda SIRT-1'in telomerleri stabil hale getirdiği ve DNA hasarını düzelttiği bildirilmiştir (17). Literatürde DEHB'de SIRT-1 düzeyinin

değerlendirildiği yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Çoğunluğu hem hiperaktivite hem dikkat eksikliği baskın DEHB'li çocuklardan oluşan bir grupta yapılan yakın tarihli bu çalışmada hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük SIRT-1 seviyelerine rastlanmıştır (10). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada nörogelişimsel bozukluklardan olan özgül öğrenme güçlüğü tanılı çocuklar ve sağlıklı kontroller bazı biyobelirteçler açısından karşılaştırılmış ve serum SIRT-1 düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (12). Bizim çalışmamızda ise ilginç olarak YBT'li hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum SIRT-1 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca telomeraz ve SIRT-1 değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu bulgu bugüne kadar SIRT-1'in telomerleri stabilize ettiği (17, 169) ve dolaylı olarak telomeraz düzeyi ile negatif ilişkili olduğunu öne süren çalışmalarla çelişiyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte literatürde DEHB'de SIRT-1 düzeyinin değerlendirildiği yalnızca bir tane çalışma olması ve YBT'de SIRT-1 düzeyinin ilk kez değerlendirilmiş olması sebebiyle bugüne kadar yapılmış araştırmalarla yeterli bir karşılaştırma yapmak mümkün görünmemektedir.

DEHB'de MMP-9, telomeraz ve SIRT-1 düzeyi'nin değerlendirildiği bir çalışmada, MMP-9 ile stroop sonuçları (total süre, total hata sayısı ve total düzeltme sayısı) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (10). Bir başka çalışmada yetişkin bipolar bozukluk hastalarında yürütücü işlev testleri uygulanmış ve MMP-9 düzeyi ile stroop sonuçları ve İST A-B sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (170). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunda, MMP-9 ile Barkley alt ölçek puanları, stroop test sonuçları ve İST total süre arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon vardı. Bu sonuç DEHB'li hastaların nöropsikolojik test sonuçlarıyla tutarsız gibi görünse de genel anlamda MMP-9'un yürütücü işlevlerle ilişkisi ile ilgili olarak literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca Barkley alt ölçek puanları ile MMP-9 ilişkisine ilk kez bakılmıştır. Konu ile ilgili daha fazla sayıda YBT tanılı hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

DEHB'de serum telomeraz düzeyinin ilk kez değerlendirildiği çalışmada (10), telomeraz düzeyi ile CEDÖ-KF'nin tüm alt ölçek puanları ve stroop sonuçları arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda serum telomeraz düzeyi ile CEDÖ-KF tüm alt ölçek puanları,

Barkley tüm alt ölçek puanları ve stroop test sonuçları arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon vardı. Bu sonuç yukarıda DEHB’li çocuklarla yapılan çalışma ile uyumlu bir sonuçtur ve YBT’nin de DEHB gibi nöroinflamasyonla karakterize bir Yİ bozukluğu olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Ancak yine de YBT’li hastalarla yapılmış benzer çalışma olmaması ve Barkley alt ölçek puanları ile telomeraz düzeyi ilişkisinin ilk kez değerlendirilmiş olması sebebiyle, konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

DEHB’li çocuklarla yapılan bir çalışmada stroop test sonuçları ile SIRT-1 arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunda, serum SIRT-1 düzeyi ile stroop ve İST sonuçları arasında korelasyon bulunmamış, Barkley’in tüm alt ölçekleri ile SIRT-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla literatürde yürütücü işlevler ve SIRT-1 düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Ayrıca Barkley ölçeği ile SIRT-1 arasındaki ilişki ilk kez değerlendirilmiştir. Yapılacak daha fazla sayıda çalışma ile SIRT-1 ve yürütücü işlevler arasındaki ilişki daha iyi anlaşılacaktır.

Ülkemizde DEHB’li çocuklarla yapılan başka bir çalışmada aralarında NO’nun da bulunduğu bazı biyobelirteçler ile yürütücü işlevler arasındaki ilişki incelenmiş ve serum NO ile yürütücü işlev test sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (16). Yetişkin majör depresif bozukluk hastaları ile yapılan bir çalışmada uygulanan yürütücü işlev testleri arasında stroop ve İST yer almış, serum NO düzeyi ile stroop bitirme süreleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuş, İST A-B bitirme süreleri ile NO arasında ilişki saptanmamıştır (171). Yetişkin bipolar bozukluk hastaları ile yapılan bir çalışmada NO düzeyi ile stroop 3.bölüm tamamlama süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada İST B bölümü de kullanılmış ve NO ile test sonucu arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (172). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunda serum NO düzeyi ile Barkley’in tüm alt ölçek puanları, stroop sonuçları, İST total hata sayısı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon vardı. Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşılacağı gibi henüz çok az sayıda çalışma NO ile yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi incelemiş ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda Barkley alt ölçek puanları ve NO

arasındaki ilişki ilk kez değerlendirilmiştir. NO'nun yürütücü işlevler ile ilişkili olup olmadığının anlaşılabilmesi için konu ile ilgili yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Özetle YBT ile yakın ilişkili bir bozukluk olan DEHB'de yürütücü işlevler, MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarla bizim bulgularımız arasında benzerlikler ve farklılıklar vardır. Bu sonuçlar YBT ve DEHB'nin ortak özelliklerini ve/veya nörobiyolojik olarak ayrıldıkları noktaları anlamak adına yapılacak ileri araştırmalar için merak uyandırıcı olabilir.

Son olarak çalışmamızın güçlü yanlarından bahsedecek olursak, bu çalışma YBT tanısı alan çocuk ve ergenlerde MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeylerini araştıran ilk çalışmadır ve literatüre bu anlamda katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmadaki hastaların bir kısmını komorbid DEHB sebebiyle ilaç kullanan hastalar oluşturmaktaydı. Bu durum çalışmada değerlendirilen parametrelerin sonuçlarını etkilemiş olabilir. Çalışmanın kesitsel nitelikte olması da kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

1. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum MMP-9 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun MMP-9 düzeyi kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

2. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum telomeraz düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun telomeraz düzeyi kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

3. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum SIRT-1 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun SIRT-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

4. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum NO düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun NO düzeyi kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

5. Hasta grubunun stroop testinin tüm alt bölümlerinin bitirme süreleri, stroop 2-3-4-5. bölümlerinin düzeltme sayıları ve stroop 5. bölümünün hata sayısı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

6. Hasta grubunun İST A ve B bölümü bitirme süresi ve İST-B hata sayısı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

7. Hasta grubunun CEDÖ-KF tüm alt ölçek puan ortalamaları ve BÇDA tüm alt ölçek puan ortalamaları, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; son yıllarda biyobelirteçler birçok hastalıkta kullanıldığı gibi psikiyatrik hastalıklarda da kullanılmaya başlanmış ve bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır. Serum MMP-9, telomeraz, SIRT-1 ve NO düzeyleri birçok psikiyatrik bozuklukta incelenmiş ve hatta bazılarının serum düzeyinin, YBT ile yakın ilişkili bir bozukluk olan DEHB’de anlamlı olarak farklı bulunduğu bildirilmiştir. YBT için yaptığımız çalışmada da söz konusu 4 molekül açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmıştır. Çalışmamız literatürde serum

MMP-9, telomeraz, SIRT-1, NO ve YBT arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olduğu için, literatüre katkı sağlamakla birlikte konu ile ilgili yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Bu çalışmada, Yavaş Bilişsel Tempo (YBT) tanılı çocuk ve ergenlerde serum NO, SIRT-1, MMP-9 ve telomeraz düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvuran ve YBT tanısı alan çocuk ve ergenler, ebeveynlerinin onamı alınarak dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise; istatistiksel olarak cinsiyet ve yaş açısından benzer seçilen çocuk ve ergenlerden oluşmuş, yine ebeveynlerinden onam alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Tüm olguların sosyodemografik özelliklerini saptamak için sosyodemografik veri formu, YBT'nin değerlendirilmesi için Barkley Çocuk Dikkat Anketi (BÇDA), eşlik eden Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) semptomlarının saptanması için Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği Kısa Formu (CEDÖ-KF), yürütücü işlevlerini değerlendirmek için Stroop ve İz Sürme Testi (İST) kullanılmıştır.

Gelen hasta ve kontrol gruplarından kan alınıp, biyokimya tüpüne konularak santrifüj edildikten sonra çalışılana kadar -80 C de bekletilmiştir. Tüm kanlar tamamlandıktan sonra hastalar ve kontrollerin serum NO, SIRT-1, MMP-9 ve telomeraz düzeyleri ELİSA kitleriyle çalışılmıştır.

Yapılan çalışmada hasta grubunun serum SIRT-1 ve telomeraz düzeyi kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek, MMP-9 ve NO düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda BÇDA ve CEDÖ-KF'nin tüm alt ölçek puan ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir. Yine hasta grubu yürütücü işlev değerlendirme testlerinde (Stroop ve İST) kontrol grubuna kıyasla daha kötü performans sergilemiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda YBT tanılı çocuk ve ergenlerin yürütücü işlev performansları daha zayıf olarak izlenmiştir. Bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu düşünülen biyobelirteçlerden NO, SIRT-1, MMP-9 ve telomeraz düzeyleri YBT'de ilk kez değerlendirilmiş ve bahsi geçen moleküller hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak farklı bulunmuştur. YBT kişinin yaşamında akademik, sosyal ilişkiler, yaşam kalitesi gibi işlevsellik alanlarını olumsuz etkileyen bir bozukluk

olduğundan, YBT tanılı çocuk ve ergenleri daha iyi tanımak ve YBT'nin patofizyolojisini daha iyi anlamak adına yapılacak çalışmalar oldukça önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Yavaş Bilişsel Tempo, NO, SIRT-1, MMP-9, telomeraz



8. ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the serum levels of NO, SIRT-1, MMP-9, and telomerase in children and adolescents diagnosed with Sluggish Cognitive Tempo (SCT).

Participants included children and adolescents who were diagnosed with SCT and presented to the Department of Child and Adolescent Psychiatry at the Faculty of Medicine, Akdeniz University. Their inclusion in the study was based on obtaining parental consent. The control group consisted of children and adolescents selected statistically to be similar in terms of gender and age, and they were also included in the study with parental consent.

To determine the sociodemographic characteristics of all participants, a sociodemographic data form was used. The Barkley Child Attention Scale (BCAS) was used to evaluate SCT, the Conners Parent Rating Scale Short Form (CPRS-KF) was used to detect comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms, and the Stroop and Trail Making Tests were used to assess executive functions.

Blood samples were collected from the incoming patients and control subjects, and subsequently placed into biochemical tubes. Afterward, the samples were subjected to centrifugation and stored at -80°C until further analysis. Following the completion of the blood collection process, serum levels of NO, SIRT-1, MMP-9, and telomerase of both patients and control individuals were assayed using ELISA kits.

In the conducted study, it was found that the serum levels of SIRT-1 and telomerase in the patient group were significantly higher than those in the control group, while the levels of MMP-9 and NO were significantly lower. Additionally, the patient group showed significantly higher scores on all sub-scales of BCAS and CPRS-KF compared to the control group. Moreover, the patient group performed worse on executive function assessment tests (Stroop and Trail Making Tests) compared to the control group.

In conclusion, to our knowledge, to date, this is the first study evaluating the novel biomarkers associated with cognitive functions, namely NO, SIRT-1, MMP-9, and telomerase levels in children with SCT, and these molecules were found to be significantly different in the patient group compared to healthy controls. Furthermore, children and adolescents with SCT exhibited weaker executive function performance.

Since SCT negatively affects individual's academic performance, social relationships and quality of life, it is crucial to gain a better understanding of children and adolescents diagnosed with SCT and to conduct further studies for to better comprehend the pathophysiology of SCT.

Keywords: Sluggish Cognitive Tempo, NO, SIRT-1, MMP-9, telomerase

9. KAYNAKLAR

1. Barkley RA. Distinguishing sluggish cognitive tempo from attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of abnormal psychology*. 2012;121(4):978.
2. Bolat GU, Bolat H, Ozgul S, Suren S, Yazici KU, Bacanli A, et al. Sluggish Cognitive Tempo and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Similarities and Differences/Yavas Bilissel Tempo ve Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugu: Benzerlikleri ve Farkliliklari. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2020;27(3):170-80.
3. Saxbe C, Barkley RA. The second attention disorder? Sluggish cognitive tempo vs. attention-deficit/hyperactivity disorder: update for clinicians. *Journal of Psychiatric Practice®*. 2014;20(1):38-49.
4. Camprodon-Rosanas E, Ribas-Fitó N, Batlle-Vila S, Persavento C, Alvarez-Pedrerol M, Sunyer J, et al. Sluggish cognitive tempo: Sociodemographic, behavioral, and clinical characteristics in a population of Catalan school children. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(8):632-41.
5. Barkley RA. Distinguishing sluggish cognitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment, and comorbidity. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2013;42(2):161-73.
6. Moruzzi S, Rijdsdijk F, Battaglia M. A twin study of the relationships among inattention, hyperactivity/impulsivity and sluggish cognitive tempo problems. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42:63-75.
7. Garner AA, Marceaux JC, Mrug S, Patterson C, Hodgins B. Dimensions and correlates of attention deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2010;38:1097-107.
8. Flannery AJ, Luebke AM, Becker SP. Sluggish cognitive tempo is associated with poorer study skills, more executive functioning deficits, and greater impairment in college students. *Journal of clinical psychology*. 2017;73(9):1091-113.
9. Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *Journal of neurochemistry*. 2016;139:91-114.
10. Uzun Cicek A, Mercan Isik C, Bakir S, Ulger D, Sari SA, Bakir D, et al. Evidence supporting the role of telomerase, MMP-9, and SIRT1 in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission*. 2020;127(10):1409-18.
11. Abdallah MW, Pearce BD, Larsen N, Greaves-Lord K, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, et al. Amniotic fluid MMP-9 and neurotrophins in autism spectrum disorders: an exploratory study. *Autism Research*. 2012;5(6):428-33.
12. Isik CM, Cicek AU, Ulger D, Bakir S. SIRT1, MMP-9 and TIMP-1 levels in children with specific learning disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;152:352-9.
13. Tripathi MK, Kartawy M, Amal H. The role of nitric oxide in brain disorders: Autism spectrum disorder and other psychiatric, neurological, and neurodegenerative disorders. *Redox Biology*. 2020;34:101567.
14. Amal H, Barak B, Bhat V, Gong G, Joughin BA, Wang X, et al. Shank3 mutation in a mouse model of autism leads to changes in the S-nitroso-proteome and affects key proteins involved in vesicle release and synaptic function. *Molecular psychiatry*. 2020;25(8):1835-48.
15. Avcil S, Uysal P, Yenisey Ç, Abas BI. Elevated melatonin levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: relationship to oxidative and nitrosative stress. *Journal of Attention Disorders*. 2021;25(5):693-703.

16. Sari SA, Ulger D, Ersan S, Bakir D, Uzun Cicek A, Ismailoglu F. Effects of agmatine, glutamate, arginine, and nitric oxide on executive functions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*. 2020;127:1675-84.
17. Amano H, Sahin E. Telomeres and sirtuins: at the end we meet again. *Molecular & Cellular Oncology*. 2019;6(5):e1632613.
18. Anitha A, Thanseem I, Vasu MM, Viswambharan V, Poovathinal SA. Telomeres in neurological disorders. *Advances in Clinical Chemistry*. 2019;90:81-132.
19. Kim KC, Rhee J, Park J-E, Lee D-K, Choi CS, Kim J-W, et al. Overexpression of telomerase reverse transcriptase induces autism-like excitatory phenotypes in mice. *Molecular neurobiology*. 2016;53:7312-28.
20. Elibol B, Kilic U. High levels of SIRT1 expression as a protective mechanism against disease-related conditions. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:614.
21. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014;81(3):471-83.
22. Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. *Genes, Brain and Behavior*. 2011;10(3):257-63.
23. Renthall W, Kumar A, Xiao G, Wilkinson M, Covington HE, Maze I, et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron*. 2009;62(3):335-48.
24. Becker SP. Topical review: Sluggish cognitive tempo: Research findings and relevance for pediatric psychology. *Journal of pediatric psychology*. 2013;38(10):1051-7.
25. Becker SP, Willcutt EG, Leopold DR, Fredrick JW, Smith ZR, Jacobson LA, et al. Report of a work group on sluggish cognitive tempo: Key research directions and a consensus change in terminology to cognitive disengagement syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2022.
26. Carlson CL, Mann M. Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2002;31(1):123-9.
27. Becker SP, Marshall SA, McBurnett K. Sluggish cognitive tempo in abnormal child psychology: an historical overview and introduction to the special section. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42:1-6.
28. O'Shea B. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1989.
29. Barkley RA. Concentration deficit disorder (sluggish cognitive tempo). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 2015:81-115.
30. Guze SB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-IV). *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(8):1228-.
31. Mayes SD, Waschbusch DA, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL. Relationship between sluggish cognitive tempo and sleep, psychological, somatic, and cognitive problems in elementary school children. *Journal of Pediatric Neuropsychology*. 2021;7:182-91.
32. Mayes SD, Kallus R, Bangert LR, Fosco W, Calhoun SL, Waschbusch DA. Relationship between sluggish cognitive tempo, IQ and academic achievement test scores, and academic impairment in autism, ADHD, and elementary school samples. *Child Neuropsychology*. 2022;28(2):244-65.
33. Mayes SD, Waschbusch DA, Mattison RE, Kallus R, Baweja R, Fernandez-Mendoza J, et al. Stability of sluggish cognitive tempo compared to externalizing and internalizing

- parent symptom ratings from age 9 to 8-years follow-up in a population-based sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2022;44(4):913-23.
34. Becker SP, Leopold DR, Burns GL, Jarrett MA, Langberg JM, Marshall SA, et al. The internal, external, and diagnostic validity of sluggish cognitive tempo: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2016;55(3):163-78.
35. Marshall SA, Evans SW, Eiraldi RB, Becker SP, Power TJ. Social and academic impairment in youth with ADHD, predominately inattentive type and sluggish cognitive tempo. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42:77-90.
36. Jarrett MA, Rapport HF, Rondon AT, Becker SP. ADHD dimensions and sluggish cognitive tempo symptoms in relation to self-report and laboratory measures of neuropsychological functioning in college students. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(8):673-83.
37. Barkley RA. *Barkley sluggish cognitive tempo scale--children and adolescents (BSCTS-CA)*: Guilford Publications; 2018.
38. Barkley RA, Murphy KR. *Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook*: Guilford Press; 2006.
39. Jacobson LA, Murphy-Bowman SC, Pritchard AE, Tart-Zelvin A, Zabel TA, Mahone EM. Factor structure of a sluggish cognitive tempo scale in clinically-referred children. *Journal of abnormal child psychology*. 2012;40:1327-37.
40. Firat S, Bolat GU, Gul H, Baytunca MB, Kardas B, Aysev A, et al. Barkley child attention scale validity and reliability study. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2018;31(3):284.
41. Graham DM, Crocker N, Deweese BN, Roesch SC, Coles CD, Kable JA, et al. Prenatal alcohol exposure, attention-deficit/hyperactivity disorder, and sluggish cognitive tempo. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37:E338-E46.
42. Mahdavi S, Hasper E, Donders J. Sluggish cognitive tempo in children with traumatic brain injuries. *Applied Neuropsychology: Child*. 2021;10(3):240-6.
43. Reeves CB, Palmer S, Gross AM, Simonian SJ, Taylor L, Willingham E, et al. Brief report: sluggish cognitive tempo among pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32(9):1050-4.
44. Fassbender C, Krafft CE, Schweitzer JB. Differentiating SCT and inattentive symptoms in ADHD using fMRI measures of cognitive control. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:390-7.
45. Kardeş B. Yavaş bilişsel tempo (Sluggish Cognitive Tempo-SCT) ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde kranial fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme bulgularının araştırılması. 2016.
46. East PL, Doom JR, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. Iron deficiency in infancy and sluggish cognitive tempo and ADHD symptoms in childhood and adolescence. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2023;52(2):259-70.
47. Kilicaslan C, Saglam E. Evaluation of children between 6-12 years of age with vitamin B12 deficiency in terms of slow cognitive tempo. 2023.
48. Bolat H, Ercan ES, Ünsel-Bolat G, Tahillioğlu A, Yazici KU, Bacanlı A, et al. DRD4 genotyping may differentiate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42:630-7.
49. Becker SP. Systematic review: Assessment of sluggish cognitive tempo over the past decade. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2021;60(6):690-709.

50. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of abnormal psychology*. 2012;121(4):991.
51. Skirbekk B, Hansen BH, Oerbeck B, Kristensen H. The relationship between sluggish cognitive tempo, subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder, and anxiety disorders. *Journal of abnormal child psychology*. 2011;39(4):513-25.
52. Harrington KM, Waldman ID. Evaluating the utility of sluggish cognitive tempo in discriminating among DSM-IV ADHD subtypes. *Journal of abnormal child psychology*. 2010;38(2):173-84.
53. Bolat GÜ, Bolat H, Özgül S, Süren S, Bacanlı A, Tahıllıoğlu HA, et al. Yavaş bilişsel tempo ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Benzerlikleri ve farklılıkları. 2020.
54. Carlson CL, Lahey BB, Neeper R. Direct assessment of the cognitive correlates of attention deficit disorders with and without hyperactivity. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1986;8:69-86.
55. Wood WL, Potts HE, Lewandowski LJ, Lovett BJ. Sluggish cognitive tempo and speed of performance. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(8):684-90.
56. Tamm L, Brenner SB, Bamberger ME, Becker SP. Are sluggish cognitive tempo symptoms associated with executive functioning in preschoolers? *Child Neuropsychology*. 2018;24(1):82-105.
57. Kofler MJ, Irwin LN, Sarver DE, Fosco WD, Miller CE, Spiegel JA, et al. What cognitive processes are “sluggish” in sluggish cognitive tempo? *Journal of consulting and clinical psychology*. 2019;87(11):1030.
58. Burns GL, Becker SP. Sluggish cognitive tempo and ADHD symptoms in a nationally representative sample of US children: Differentiation using categorical and dimensional approaches. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2021;50(2):267-80.
59. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 1999;40(1):57-87.
60. Leikauf JE, Solanto MV. Sluggish cognitive tempo, internalizing symptoms, and executive function in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(8):701-11.
61. Becker SP, Webb KL, Dvorsky MR. Initial examination of the bidirectional associations between sluggish cognitive tempo and internalizing symptoms in children. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2021;50(2):258-66.
62. Smith ZR, Eadeh H-M, Breaux RP, Langberg JM. Sleepy, sluggish, worried, or down? The distinction between self-reported sluggish cognitive tempo, daytime sleepiness, and internalizing symptoms in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Assessment*. 2019;31(3):365.
63. Rondon AT, Hilton DC, Jarrett MA, Ollendick TH. Sleep, internalizing problems, and social withdrawal: Unique associations in clinic-referred youth with elevated sluggish cognitive tempo symptoms. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(4):524-34.
64. Raiker JS, Greening L, Stoppelbein L, Becker SP, Fite PJ, Luebke AM. Mediating effect of psychopathy on the risk of social problems among children with ADHD versus sluggish cognitive tempo symptoms. *Child Psychiatry & Human Development*. 2015;46:523-32.
65. Becker SP, Barkley RA. Sluggish cognitive tempo. *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder*. 2018:147-53.
66. Mikami AY, Huang-Pollock CL, Pfiffner LJ, McBurnett K, Hangai D. Social skills differences among attention-deficit/hyperactivity disorder types in a chat room assessment task. *Journal of abnormal child psychology*. 2007;35:509-21.

67. Becker SP, Garner AA, Tamm L, Antonini TN, Epstein JN. Honing in on the social difficulties associated with sluggish cognitive tempo in children: Withdrawal, peer ignoring, and low engagement. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2019;48(2):228-37.
68. Fredrick JW, Becker SP. Sluggish Cognitive Tempo (Cognitive Disengagement Syndrome) and academic functioning: A systematic review and agenda for future research. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2023;26(1):82-120.
69. Becker SP, Langberg JM. Sluggish cognitive tempo among young adolescents with ADHD: Relations to mental health, academic, and social functioning. *Journal of Attention Disorders*. 2013;17(8):681-9.
70. Tamm L, Garner AA, Loren RE, Epstein JN, Vaughn AJ, Ciesielski HA, et al. Slow sluggish cognitive tempo symptoms are associated with poorer academic performance in children with ADHD. *Psychiatry research*. 2016;242:251-9.
71. Willcutt EG, Chhabildas N, Kinnear M, DeFries JC, Olson RK, Leopold DR, et al. The internal and external validity of sluggish cognitive tempo and its relation with DSM–IV ADHD. *Journal of abnormal child psychology*. 2014;42:21-35.
72. Shelton CR, Addison WE, Hartung CM. ADHD and SCT symptomatology in relation to college students' use of self-regulated learning strategies. *Journal of attention disorders*. 2019;23(14):1719-28.
73. Becker SP, Epstein JN, Burns GL, Mossing KW, Schmitt AP, Fershtman CE, et al. Academic functioning in children with and without sluggish cognitive tempo. *Journal of School Psychology*. 2022;95:105-20.
74. Combs MA, Canu WH, Broman Fulks JJ, Nieman DC. Impact of sluggish cognitive tempo and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on adults' quality of life. *Applied Research in Quality of Life*. 2014;9:981-95.
75. Koriakin TA, Mahone EM, Jacobson LA. Sleep difficulties are associated with parent report of sluggish cognitive tempo. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*. 2015;36(9):717.
76. Ludwig HT, Matte B, Katz B, Rohde LA. Do sluggish cognitive tempo symptoms predict response to methylphenidate in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder–inattentive type? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2009;19(4):461-5.
77. Froehlich TE, Becker SP, Nick TG, Brinkman WB, Stein MA, Peugh J, et al. Sluggish cognitive tempo as a possible predictor of methylphenidate response in children with ADHD: A randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018;79(2):19052.
78. McBurnett K, Clemow D, Williams D, Villodas M, Wietecha L, Barkley R. Atomoxetine-related change in sluggish cognitive tempo is partially independent of change in attention-deficit/hyperactivity disorder inattentive symptoms. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017;27(1):38-42.
79. Adler LA, Leon TL, Sardoff TM, Krone B, Faraone SV, Silverstein MJ, et al. A placebo-controlled trial of lisdexamfetamine in the treatment of comorbid sluggish cognitive tempo and adult ADHD. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2021;82(4):34965.
80. Pfiffner LJ, Mikami AY, Huang-Pollock C, Easterlin B, Zalecki C, McBurnett K. A randomized, controlled trial of integrated home-school behavioral treatment for ADHD, predominantly inattentive type. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(8):1041-50.
81. Smith ZR, Langberg JM. Do sluggish cognitive tempo symptoms improve with school-based ADHD interventions? Outcomes and predictors of change. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;61(5):575-83.

82. Jackson BC, Nebert DW, Vasiliou V. Update of human and mouse matrix metalloproteinase families. *Human genomics*. 2010;4:1-8.
83. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual review of cell and developmental biology*. 2001;17(1):463-516.
84. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003;253:269-85.
85. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2016;31(sup1):177-83.
86. Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, Kaur G, Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs). *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016;12(1):28-35.
87. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*. 2003;92(8):827-39.
88. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391-403.
89. Beaudoux J-L, Giral P, Bruckert E, Foglietti M-J, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2004;42(2):121-31.
90. Ethell IM, Ethell DW. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(13):2813-23.
91. Vaillant C, Meissirel C, Mutin M, Belin M-F, Lund LR, Thomasset N. MMP-9 deficiency affects axonal outgrowth, migration, and apoptosis in the developing cerebellum. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2003;24(2):395-408.
92. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix metalloproteinase 9 in epilepsy: the role of neuroinflammation in seizure development. *Mediators of inflammation*. 2016;2016.
93. Knapska E, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in learning and memory. *Novel mechanisms of memory*. 2016:161-81.
94. Reinhard SM, Razak K, Ethell IM. A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:280.
95. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(9):649-65.
96. Vandooren J, Van Damme J, Opdenakker G. On the structure and functions of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 in neuroinflammation. *Progress in brain research*. 2014;214:193-206.
97. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg G. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009;158(3):983-94.
98. Abraham M, Shapiro S, Karni A, Weiner HL, Miller A. Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) are preferentially expressed by Th1 vs. Th2 cells. *Journal of neuroimmunology*. 2005;163(1-2):157-64.
99. Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 1996;156(1):1-4.
100. Yong VW, Forsyth PA, Bell R, Krekoski CA, Edwards DR. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends in neurosciences*. 1998;21(2):75-80.

101. Reijerkerk A, Kooij G, A. van der Pol SM, Khazen S, Dijkstra CD, de Vries HE, et al. Diapedesis of monocytes is associated with MMP-mediated occludin disappearance in brain endothelial cells. *The FASEB journal*. 2006;20(14):2550-2.
102. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and neuroinflammation in multiple sclerosis. *The Neuroscientist*. 2002;8(6):586-95.
103. Svedin P, Hagberg H, Sävman K, Zhu C, Mallard C. Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia–ischemia. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(7):1511-8.
104. Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, Wojcicka M, Michalak M, Losy J. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2013;146(2):286-9.
105. Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J. Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder. *Neuromolecular medicine*. 2009;11:128-32.
106. Domenici E, Willé DR, Tozzi F, Prokopenko I, Miller S, McKeown A, et al. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS one*. 2010;5(2):e9166.
107. Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, et al. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neuroscience letters*. 2013;556:37-41.
108. Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(1-2):3-31.
109. Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadilloğlu E, Ünal S, Söğüt S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002;26(5):995-1005.
110. Paul V, Ekambaram P. Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. *The Indian journal of medical research*. 2011;133(5):471.
111. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1992;32(3):297-311.
112. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 1997;4(4).
113. Cengel A, Sahinarslan A. Nitric oxide and cardiovascular system/Nitrik oksit ve kardiyovasküler sistem. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*. 2006;6(4):364-9.
114. Bredt D, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annual review of biochemistry*. 1994;63(1):175-95.
115. Nakamura T, Prikhodko OA, Pirie E, Nagar S, Akhtar MW, Oh C-K, et al. Aberrant protein S-nitrosylation contributes to the pathophysiology of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*. 2015;84:99-108.
116. Knott AB, Bossy-Wetzel E. Nitric oxide in health and disease of the nervous system. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(3):541-53.
117. Lee B-H, Kim Y-K. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophrenia research*. 2008;104(1-3):36-43.

118. Andrezza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008;111(2-3):135-44.
119. Feng J, Funk WD, Wang S-S, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu C-P, et al. The RNA component of human telomerase. *Science*. 1995;269(5228):1236-41.
120. Harrington L, Zhou W, McPhail T, Oulton R, Yeung DS, Mar V, et al. Human telomerase contains evolutionarily conserved catalytic and structural subunits. *Genes & development*. 1997;11(23):3109-15.
121. Avilion AA, Piatyszek MA, Gupta J, Shay JW, Bacchetti S, Greider CW. Human telomerase RNA and telomerase activity in immortal cell lines and tumor tissues. *Cancer research*. 1996;56(3):645-50.
122. Yi X, Tesmer VM, Savre-Train I, Shay JW, Wright WE. Both transcriptional and posttranscriptional mechanisms regulate human telomerase template RNA levels. *Molecular and cellular biology*. 1999;19(6):3989-97.
123. Cong Y-S, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2002;66(3):407-25.
124. Mattson MP, Klapper W. Emerging roles for telomerase in neuronal development and apoptosis. *Journal of neuroscience research*. 2001;63(1):1-9.
125. Mathur MB, Epel E, Kind S, Desai M, Parks CG, Sandler DP, et al. Perceived stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. *Brain, behavior, and immunity*. 2016;54:158-69.
126. Jurk D, Wilson C, Passos JF, Oakley F, Correia-Melo C, Greaves L, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nature communications*. 2014;5(1):4172.
127. Kordinas V, Ioannidis A, Chatzipanagiotou S. The telomere/telomerase system in chronic inflammatory diseases. Cause or effect? *Genes*. 2016;7(9):60.
128. Liu X, Lin J, Wang L, Zhang Z, Hou S, Yang G. Telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells of psoriatic patients correlates with disease severity. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(3):637-9.
129. Ducrest A-L, Szutorisz H, Lingner J, Nabholz M. Regulation of the human telomerase reverse transcriptase gene. *Oncogene*. 2002;21(4):541-52.
130. Burger A, Bibby M, Double J. Telomerase activity in normal and malignant mammalian tissues: feasibility of telomerase as a target for cancer chemotherapy. *British journal of cancer*. 1997;75(4):516-22.
131. Collins K, Mitchell JR. Telomerase in the human organism. *Oncogene*. 2002;21(4):564-79.
132. Ping L, Asai A, Okada A, Isobe K, Nakajima H. Dramatic increase of telomerase activity during dendritic cell differentiation and maturation. *Journal of leukocyte biology*. 2003;74(2):270-6.
133. Ding D, Xi P, Zhou J, Wang M, Cong YS. Human telomerase reverse transcriptase regulates MMP expression independently of telomerase activity via NF- κ B-dependent transcription. *The FASEB Journal*. 2013;27(11):4375-83.
134. Leffa DT, Torres IL, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2019;25(5-6):328-33.
135. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019;182:22-34.
136. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochemical Journal*. 2007;404(1):1-13.

137. McGuinness D, McGuinness D, McCaul J, Shiels P. Sirtuins, bioageing, and cancer. *Journal of aging research*. 2011;2011.
138. Sahin E, DePinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *nature*. 2010;464(7288):520-8.
139. Codocedo JF, Allard C, Godoy JA, Varela-Nallar L, Inestrosa NC. SIRT1 regulates dendritic development in hippocampal neurons. 2012.
140. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. Conners' parent rating scale--revised. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1997.
141. Kaner S, Buyukozturk S, Iseri E. Conners parent rating scale-revised short: Turkish standardization study/Conners anababa dereceleme olcegi-yenilenmis kısa: Türkiye stardardizasyon calismasi. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013;50(2):100-10.
142. Conners CK. Manual for conners' rating scales: Conners' teacher rating scales: Conners' parent rating scales: Multi-Health Systems; 1990.
143. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*. 1958;8(3):271-6.
144. Gündüz H, Gündüz GB, Kaya H, İnal Ö, Gülveren H, Tavat BC. İz Sürme Testi, Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi ve Saat Çizme Testi'nin 6-18 Yaş Türk Örneklemini İçin Norm Belirleme Çalışması. *Noro-Psikiyatri Arsivi*. 2021;58(4):314-20.
145. ŞENOL U, KILIÇ BGTD. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve ağır duygudurum düzensizliği olan çocuk ve ergenlerin nöropsikolojik performanslarının karşılaştırılması: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
146. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26:189-96.
147. CANGÖZ B, KARAKOÇ E, SELEKLER K. Standardization study of "Trail Making Test" for Turkish adults and elderly people (ages 50 and over). *Turkish Journal of Geriatrics*. 2007;10(2).
148. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2(2):75-88.
149. STROOP JR. *Journal of Experimental Psychology* by John Ridley Stroop (Stroop, 1935a). Since that time. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*. 1991;32(3):521.
150. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 1935;18(6):643.
151. Barkley RA, Willcutt E, Jacobson LA. What is the cognitive deficit in sluggish cognitive tempo (SCT)? A review of neuropsychological research. *The ADHD Report*. 2022;30(2):1-10.
152. Baytunca MB, İnci SB, İpci M, Kardas B, Bolat GU, Ercan ES. The neurocognitive nature of children with ADHD comorbid sluggish cognitive tempo: Might SCT be a disorder of vigilance? *Psychiatry research*. 2018;270:967-73.
153. Creque CA, Willcutt EG. Sluggish cognitive tempo and neuropsychological functioning. *Research on child and adolescent psychopathology*. 2021;49(8):1001-13.
154. Bauermeister JJ, Barkley RA, Bauermeister JA, Martínez JV, McBurnett K. Validity of the sluggish cognitive tempo, inattention, and hyperactivity symptom dimensions: Neuropsychological and psychosocial correlates. *Journal of abnormal child psychology*. 2012;40:683-97.
155. Uytun MC, Yurumez E, Babayigit TM, Efendi GY, Kilic BG, Oztop DB. Sluggish cognitive tempo symptoms cooccurring with attention deficit hyperactivity disorder. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30(1):1-8.

156. Fenollar Cortés J, Servera M, Becker SP, Burns GL. External validity of ADHD inattention and sluggish cognitive tempo dimensions in Spanish children with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2017;21(8):655-66.
157. Hardy SJ, Forman S, Hardy KK, Schatz J. Sluggish Cognitive Tempo in Pediatric Sickle Cell Disease. *Frontiers in neurology*. 2022;13:867437.
158. Yeatman C. Social Skills and Internalizing Symptoms in Children With Sluggish Cognitive Tempo: Fuller Theological Seminary, School of Psychology; 2020.
159. Momany AM, Lussier S, Nikolas MA, Stevens H. Telomere length and ADHD symptoms in young adults. *Journal of attention disorders*. 2021;25(7):906-19.
160. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative stress and ADHD: a meta-analysis. *Journal of attention disorders*. 2015;19(11):915-24.
161. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(8):1491-4.
162. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloğlu B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;53(4):176-80.
163. Gürbüz Özgür B, Aksu H, Yılmaz M, Karakoç Demirkaya S. The probable role of adrenomedullin and nitric oxide in childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017;71(7):521-4.
164. Kadziela-Olech H, Cichocki P, Chwiesko J, Konstantynowicz J, Braszko JJ. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and severity of symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder ADHD/hyperkinetic disorder HKD. *European child & adolescent psychiatry*. 2015;24:55-63.
165. Hamed RA, Elmalt HA, Salama AA, Hammouda SM, Youness ER, Abd-Allah NA. MMP-2, MMP-9, TNF- α Levels in Relation to Sub types of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2021;14(2):541-8.
166. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *The FASEB Journal*. 2009;23(9):2810-9.
167. Kowluru RA, Santos JM, Zhong Q. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(9):5653-60.
168. Costa DdS, Rosa DVF, Barros AGA, Romano-Silva MA, Malloy-Diniz LF, Mattos P, et al. Telomere length is highly inherited and associated with hyperactivity-impulsivity in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2015;8:28.
169. Amano H, Chaudhury A, Rodriguez-Aguayo C, Lu L, Akhanov V, Catic A, et al. Telomere dysfunction induces sirtuin repression that drives telomere-dependent disease. *Cell metabolism*. 2019;29(6):1274-90. e9.
170. Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A, Bengesser S, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Extracellular matrix proteins matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) and correlations with clinical staging in euthymic bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2016;18(2):155-63.
171. Canpolat S, Kırpınar E, Deveci E, Aksoy H, Bayraktutan Z, Eren E, et al. Research Article Relationship of Asymmetrical Dimethylarginine, Nitric Oxide, and Sustained Attention during Attack in Patients with Major Depressive Disorder.
172. Tozoglu EO, Ustundag MF, Gokceimam PS. The relationship between cognition and asymmetric dimethyl arginine, symmetric dimethyl arginine, nitric oxide levels and total

antioxidant capacity in euthymic bipolar disorder patients. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo). 2021;48:195-202.

