T. C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU HASTALARINDA DAVRANIŞSAL SEMPTOMLARLA ZONULİN VE OKLUDİN KAN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali ÇAKIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Hicran DOĞRU

ERZURUM – 2021

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ i
ŞEKİLLER DİZİNİ ii
KISALTMALAR DİZİNİ iii
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Etiyoloji 6
2.1.4.1. Genetik Faktörler 6
2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler 7
2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları 7
2.1.4.4. Nörofizyolojik ve Nöropsikolojik Çalışmalar 8
2.1.4.5. Diğer Faktörler 8
2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı 9
2.1.6. DEHB Alt tipleri 14
2.1.7. Eşlik Eden Tanılar 15
2.1.8. Tedavi 17
2.2. Bağırsak Bariyeri Ve Yapısı 17
2.3. Zonulin 22
2.4. Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar 25
2.5. Kan Beyin Bariyeri ve Okludin 27
2.6. Bağırsak-Beyin Aksı ve DEHB 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. Amaç 35
3.2. Hipotezler 35
3.3. Araştırmanın Tipi 35
3.4. Araştırmanın Örneklemi 35
3.5. Değerlendirmede Kullanılan Araçlar 36
3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu 36
3.5.2. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK) 36
3.5.3 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) 37
3.6. Biyokimyasal Analiz Yöntemi 37
3.7. İstatistiksel Analiz 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 56

7. KAYNAKLAR 57
8. EKLER 67
8.1. EK-1. Sosyodemografik Veri Formu 67
8.2. EK-2. Yenilenmiş Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa (3-17 Yaş) 70
8.3. EK-3. Güçler Ve Güçlükler Anketi 72
8.4. EK-4. Etik Kurul Onayı 74

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik bilgiler. 39
Tablo 2. Çocuklara Ait Bilgiler 40
Tablo 3. Anne ve Babalara Ait Bilgiler....42
Tablo 4. Ailelere Ait Bilgiler....43
Tablo 5. DEHB ve Kontrol Gruplarının Klinik Özellikleri 44
Tablo 6. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum Zonulin ve Okludin Düzeylerinin Karşılaştırılması 45
Tablo 7. DEHB Grubunda Zonulin Ve Okludin Düzeyleri İle Klinik Özelliklerin Korelasyonu....45
Tablo 8. DEHB Grubunda Cinsiyete Göre Zonulin Düzeyleri 46
Tablo 9. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Zonulin Düzeyleri 46
Tablo 10. DEHB Grubunda Cinsiyete Göre Okludin Düzeyleri....46
Tablo 11. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Okludin Düzeyleri 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 - Bağırsak bariyeri ve olası bariyer disfonksiyon mekanizmaları 20
Şekil 2- TJ proteinlerinin yapısı.....21
Şekil 3 - Zonulinin etki mekanizması.....24
Şekil 4 - Kan-beyin bariyerinin hücresel bileşenleri.. 28
Şekil 5 - Okludin yapısının şematik gösterimi.....29
Şekil 6 - DEHB semptomları üzerindeki etkisi olduğu düşünülen olası mekanizmalar.....31

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	5-Hidroksitriptamin (serotonin)
AJ	Adherens Junction
APC	Antijen Sunucu Hücreler
BBB	Kan-Beyin Bariyeri
BMİ	Beden Kitle İndeksi
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CADÖ-YK	Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DA	Dopamin
DAG	Diaçilgliserol
DB	Davranım Bozukluğu
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı
EEG	Elektroensefalografi
EGFR	Epidermal Büyüme Hormonu Reseptörünü
ELISA	Enzim Bağımlı İmmunabsorbant
ENS	Enterik Sinir Sistemi
FAA	Serbest Aminoasitler
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
GGA	Güçler Güçlükler Anketi
GALT	Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku
GF	Germ Free
GİS	Gastrointestinal Sistem
HA	Hiperaktivite
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPA	Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal Bez
HP	Haptoglobulin
ICD	Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
IgA	İmmünglobulin A
IFN-g	İnterferon-g
IL-6	İnterlökin 6
IL-12	İnterlökin 12
IL-18	İnterlökin 18
KGB	Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
JAM	Kavşak Bağlantı Molekülü
MS	Multiple Skleroz
MDB	Majör Depresif Bozukluk
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PAR2	Proteinase Activated Receptor 2
PKC	Protein Kinaz C
PKA	Protein Kinaz A
PFK	Prefrontal Korteks
PPI	Fosfatidil İnositol

SCFA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
SSS	Santral Sinir Sitemi
TNF- A	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TJ	Tight Junction (Sıkı Bileşke)
ZO	Zonula Okludens
ZOT	Zonula Okludens Toksini

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmasının hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgisini, tecrübelerini ve zamanını esirgemeyen, bana her fırsatta yardımcı olan tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hicran DOĞRU'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde emeği geçen; bilgi ve tecrübelerini ile yol gösteren, Prof. Dr. Onur Burak DURSUN, Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN, Dr. Öğretim Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN ve Dr. Öğretim Üyesi Abdullah BOZKURT'a,

Erişkin Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonu sürecimde katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma ve değerli asistan arkadaşlarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonumda desteğini ve bilgilerini esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Anabilim Dalı hocaları ve asistanlarına,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarım Dr. Hakan ÖĞÜTLÜ, Dr. Hüseyin AKTAŞ, Dr. Bahadır TURAN, Dr. Gülsüm YİTİK TONKAZ, Dr. Mehmet Akif AKINCI, Dr. İbrahim TİRYAKİ, Dr. Elif ABANOZ, Dr. Merve KARABAK, Dr. Mehmet Ali DONBALOĞLU, Dr. Müberra KOLAK, Dr. Hatice ALARSLAN, Dr. Halime İPEK, Dr. Zeynep ERGİN, Dr. Özgür ESMERAY'a, poliklinik hemşiremiz Esra LAÇİN'e, kıymetli psikologlarımız Munise TURAN ve Sümeyye ERGÜN'e, güler yüzleri ile çalışma ortamımızı daha kolay kılan Kerim AYDIN, Muhammed Emin BİBER ve Göknur YILDIZ'a,

Çalışma sırasındaki katkılarından dolayı Dr. Öğt. Üyesi Esra LALOĞLU'na ve Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personellerine,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve destekleri ile yanımda olan aileme, çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen ve bana hayatımın her anında destek olan sevgili eşim Ayşe Nur ÇAKIR'a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Davranışsal Semptomlarla Zonulin Ve Okludin Kan Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: DEHB etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülen nörogelişimsel bir bozukluktur. Son zamanlarda çevresel faktörlerden inflamasyon dahil olmak üzere beyin-bağırsak aksındaki anormallikler üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmamızda DEHB tanısı olan çocuk ve ergenler ve yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubu arasında serum zonulin ve okludin düzeylerinin davranışsal semptomlarla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konan 6-12 yaş arası çocuklar (n=40) ile yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla aynı özelliklere sahip sağlıklı kontroller (n=39) alınmıştır. Çalışmaya katılan çocukların her biri ile klinik görüşme yapılmış ve mevcut psikiyatrik tanıları değerlendirilmiştir. Çalışmamıza katılmayı kabul eden bireylerin ebeveynlerinden sosyodemografik veri formu, Conners Ebeveyn Ölçeği Yenilenmiş Kısa Formu (CADÖ-YK), Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) doldurmaları istenmiştir. Hasta ve kontrol grubundan, venöz kan örnekleri gece açlığı sonrası saat 8:00-10:00 arasında alınmış ve kan örnekleri tıbbi biyokimya laboratuarında ELISA yöntemiyle incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda DEHB tanılı grupta serum zonulin ve okludin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çalışmada DEHB grubunda bulunan bireylerin Conners Ebeveyn Ölçeği Yenilenmiş Kısa Formu (CADÖ-YK) ve Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) puanları ile serum zonulin ve okludin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Yüksek serum zonulin ve okludin düzeyleri DEHB tanılı çocuklarda bağırsak geçirgenliği ve kan beyin bariyerinde bozulmayı gösteriyor ve bu bozukluğun etyolojisinde yer alıyor olabileceği düşünülmüştür. Serum zonulin ve okludin düzeyleri ile davranışsal ve duygusal semptom şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Zonulin ve okludin ile DEHB etyopatogenezi arasındaki nedensellik ilişkisi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin-Bağırsak aksı, zonulin, okludin, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Davranışsal semptomlar

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Behavioral Symptoms and Zonulin and Occludin Blood Levels in Patients with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

Objective: ADHD is a neurodevelopmental disorder thought to play a role in the etiology of genetic and environmental factors. Recently, brain-intestinal axis abnormalities, including inflammation from environmental factors, have been focused on. In this study, we aimed to investigate the relationship between serum zonulin and occludin levels and behavioral symptoms among children and adolescents with ADHD and an age- and sex-matched healthy control group.

Method: Children aged 6-12 years (n=40) who applied to the Atatürk University Faculty of Medicine Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic and were diagnosed with ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria, and healthy controls with the same characteristics as the patient group in terms of age and gender (n =39) was taken. A clinical interview was conducted with each of the children participating in the study and their current psychiatric diagnoses were evaluated. Parents of individuals who agreed to participate in our study were asked to fill out a sociodemographic data form, Conners Parent Rating Scale-Revised Short Form (CPRS-RS), Strengths and Challenges Questionnaire (SDQ). Venous blood samples from the patient and control groups were taken between 8:00 and 10:00 after night fasting, and blood samples were analyzed by ELISA method in the medical biochemistry laboratory.

Results: In our study, serum zonulin and occludin levels were found to be statistically significantly higher in the ADHD group than in the healthy control group. In the study, no statistically significant correlation was found between the Conners Parent Rating Scale - Revised Short form (CPRS-RS) and Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) scores of individuals in the ADHD group and serum zonulin and occludin levels.

Conclusion: High serum zonulin and occludin levels indicate impaired

intestinal permeability and blood-brain barrier in children with ADHD, and it was thought that this disorder might be involved in its etiology. There was no significant relationship between serum zonulin and occludin levels and behavioral and emotional symptom severity. Further research is requaired for the relationship between zonulin and occludin and the etiopathogenesis of ADHD.

Keywords: Brain-intestinal axis, zonulin, occludin, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Behavioral symptoms

1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dünya çapında yaklaşık % 5-10 prevalansla çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir. DEHB, gelişimsel olarak uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları ile karakterizedir ve hastalar arasında bu semptomlar farklı düzeylerde mevcuttur [1]. Bu belirtiler akademik ve sosyal alanlarda ciddi sorunlara yol açabilir. Bozukluğun birincil semptomlarına ek olarak, DEHB olan çocuklar sıklıkla duygusal ve davranışsal sorunlar yaşar, bu durumları yanlış yorumlar ve uygunsuz şekilde yanıt verirler[1].

DEHB etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Son zamanlarda çevresel faktörlerden inflamasyon dahil olmak üzere gastrointestinal sistem (GIS) işlevindeki anormallikler üzerinde durulmaktadır [2]. Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotasında meydana gelendeğişikliklerin de DEHB etiyolojisine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [3]. GIS mukozasıve kan-beyin bariyeri arasındaki ilişki bilinmektedir ve her iki sitemin artmış geçirgenliği, bağırsak mikrobiyotasının Merkezi Sinir Sistemi (SSS) üzerine olan etkileriile ilişkilendirilmektedir [4].

Zonulin (prehaptoglobulin 2), hem bağırsak kan hem de kan-beyin bariyerlerindeki geçirgenliği düzenlemek için hücre içi sıkı bağlantıların en önemli modülatörüdür. Aynı zamanda potansiyel bir inflamatuar belirteç olarak kabul edilir [5]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, DEHB olan çocukların (özellikle hiperaktif / dürtüsel alt tip) kontrollere kıyasla önemli ölçüde yükselmiş zonülin düzeylerine sahip olduğu ve DEHB belirtileri ve sosyal iletişim sorunlarının zonulin düzeyleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğubulunmuştur [6]. Ancak zonulinin duygusal ve davranışsal sorunlar ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sıkı bağlantı proteinlerinden diğerleri ise, iki zarı birbirine bağlayan transmembran proteinleri okludinler ve klaudinlerdir [7]. Birçok çalışma, okludin degradasyonunun veya anormal okludinin, çeşitli SSS hastalıklarında BBB geçirgenliğini artırarak beynin stabilitesini ve normal fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir. Bu nedenle, okludinin işlevini ve düzenleme mekanizmasını daha iyi anlamanın önemli olduğu ileri sürülmüştür [8]. Bildiğimiz kadarıyla okludinin

DEHB'deki rolü ya da etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmada hem zonulin hem de okludinin DEHB'deki davranışsal sorunlar üzerindeki rolünü incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik belirtileri ile seyreden, erken çocukluk döneminde başlayarak ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde dahi belirtileri devam edebilen nörogelişimsel bir bozukluktur [9].

Dikkat, zihinsel faaliyetin bir durum üzerinde yoğunlaşması, odaklanması anlamına gelmektedir. DEHB'li bireylerde dikkati yoğunlaştırmakta güçlük, unutkanlık, işlerini önem sırasına göre belirlemekte güçlük gibi dikkat sorunları; yaşıtlarına göre daha fazla hareket halinde olma, çok konuşma ve bu nedenle sık sık kazalara maruz kalma şeklinde hiperaktivite belirtileri ve düşünmeden harekete geçme, acelecilik, sabırsızlık gibi dürtüsellik belirtileri görülebilmektedir[10].

2.1.2. Tarihçe

"Dikkat Eksikliği" ilk kez Melchior Adam Wikard tarafından gündeme getirilmiştir. Dr. Weikard, 1770 yılında yazdığı bir kitabında bölümlerden birini "dikkat eksikliği" konusuna ayırmıştır[11]. 1902 yılında Dr. George Frederich Still, aşırı hareketlilik, kurallara uymada güçlük yaşama, dürtüsel ve dikkatsiz davranışlar gösterme, duygusal paylaşımlarının yetersiz ve okul başarısında düşüklük olması, çevresindeki insanlara karşı saldırgan tutumlar sergileme şeklinde bir belirti kümesine sahip DEHB belirtileriolan çocuklar için; "ahlaki kurallara uymada güçlük yaşama" (Defect of Moral Control) terimini kullanmıştır [12].

1918 yılında Avrupaya yayılan influenza pandemisi sonrası hayatta kalan ve 'ensefalitis letarjika' gelişen çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda; bu bireylerde aşırı hareketlilik, dürtüsel ve dikkatsiz davranışlar, bilişsel yetersizlik ve duygusal küntlük bulguları saptanmıştır. Bu bireylerde meydana gelen belirtilerin organik beyin hasarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. 1947 yılında bu durum "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" olarak adlandırılmıştır [13].

DEHB tanısının tanı klavuzlarına geçmesi ise ilk defa Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması'nın dokuzuncu baskısında (International Classification of Diseases) (ICD-9) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın ikinci baskısında (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-II) olmuştur. O dönemde DEHB için ilk defa, "Çocukluğun Hiperkinetik Sendromu" ya da "Hiperaktif Çocuk Sendromu" terimleri kullanılmaya başlanmıştır. DSM-II' de ilk kez tanı kriterleri gündeme gelmiş ve çocuklarda görülen Hiperkinetik Sendrom için tanı kriterleri aşırı hareketlilik, dikkat süresinde kısalık ve uyarılma eşiğinin düşük olması şeklinde belirtilmiştir [14].

DSM-III'de, DEHB "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" şeklinde isimlendirilmiş ve DSM-II'de olduğu gibi aşırı hareketlilik, dikkat süresinde kısalık ve uyarılma eşiğinin düşük olması temel belirtiler olarak kullanılmaya devam edilmiştir. DEHB ilk defa DSM-III'te üç alt gruba ayrılmıştır; bunlar "Hiperaktivite ile Birlikte Olan Dikkat Eksikliği", "Hiperaktivite ile Birlikte Olmayan Dikkat Eksikliği" ve "Rezidüel Tip" şeklindedir [15].

DSM-III-R'de ise "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" şeklinde isimlendirilmiştir.Tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılarak tanı ölçüt sayısı 14'e çıkarılmış, tanı için en az 8 belirtinin varlığı şartı getirilmiş ve bulguların 7 yaşından önce başlaması ile en az 2 farklı ortamda olması gerektiği ifadeleri kullanılmıştır. DSM-IV'de "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmaya devam edilmiş tanı ölçüt sayısı 18'e çıkarılmış ve en az 6 kriterin varlığı şartı getirilmiş, diğer ölçütlerde herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir. DEHB, DSM IV'te ise; DEHB/ karışık tip, DEHB/ dikkat bozukluğunun önde olduğu tip ve DEHB/ hiperaktivitenin önde olduğu tip olmak üzere üç alt tip olarak sınıflandırılmıştır[16].

DEHB, DSM-IV-R'deise ilk kez 'Bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konulan bozukluklar' başlığı altında ele alınmıştır. ICD - 9'da olduğu gibi ICD -10'da da "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılmaya devam edilmiştir. ICD -10'da DSM-IV'ten farklı olarak DEHB'de bulguların 7 yaş yerine 5 yaşından önce başlaması gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca ICD-10'da ek olarak sıklıkla motor ve dil gelişiminde gecikmenin eşlik ettiği bildirilmiştir [17].

DSM V'de semptomların sebep olduğu işlevsellikteki bozulmanın günlük hayatta kendini nasıl gösterebileceği hususunda bazı örnekler ile açıklanmış ve bazı önemli değişiklikler yapılmıştır. DSM-IV'te kabul edilen alt sınır yaş kriteri,DSM V'te 12 yaşa yükseltilmiştir.Ayrıca DSM V'de, DSM-IV'te var olan belirtilerin yaygın gelişimsel bozukluk sırasında ortaya çıkmadığı vurgusu kaldırılmış ve mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz sözüne yer verilmemiştir. Son olarak DEHB, DSM-V ile birlikte 'Nörogelişimsel bozukluklar' başlığı altında incelenmeye başlanmıştır [9].

2.1.3. Epidemiyoloji

DEHB, çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biridir. Bu alanda pek çok araştırma yapılmış ve metodolojik farklılıklar nedeni ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. 2007 ve 2012 yıllarında yapılan iki meta-analiz çalışmasında DEHB'nin dünya genelindeki prevelansının %5.29 ve %5.9-7.1 olduğu ileri sürülmüştür[18, 19].

Ülkemizde 2013 yılında, Ercan ve arkadaşları tarafından ilkokul öğrencileri üzerinde yapılan bir dört yıllık takip çalışmasında DSM-IV tanı ölçütleri ve yarı yapılandırılmış (K-SADS) klinik tanı görüşmesi kullanılmış ve aile,çocuklar ve öğretmenlerden bilgiler alınmıştır.DEHB prevalansının ilk yıliçin %13.38, ikinci yıl için 12,53, üçüncü yıl için %12.22 ve dördüncü yıl için %12.91 olduğu saptanmışdır[20].

Cinsiyet açısından DEHB prevelansı değerlendirildiğinde, yapılan bir çalışmada erkek çocuklarda DEHB'nin kız çocuklarına oranla 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [21]. Bu farklılığın en önemli nedenlerinden birininkız çocuklarının dikkatsizlik, hareketlilik, dürtüsellik gibi çekirdek semptomları taşımalarına karşın bu semptomlara yönelik bulgularının hafif olmasından dolayı polikliniklere getirilmemesinden kaynaklanması üzerinde durulmaktadır[22].

DEHB alt tipleri arasındaki cinsiyet farklılıkları incelendiğinde 2005 yılında yapılan bir klinik örneklem çalışmasında DEHB tanısı almış çocuklar arasında hiperaktivite baskın olan görünümün erkek çocuklarda, dikkatsizlik baskın olan görünümün ise kız çocuklarda daha fazla olduğu şeklindedir [23].

Yapılan birçok araştırmada DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplerden daha sık görüldüğü; dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla DEHB kombine tip ve DEHB hiperaktivite-impulsivite baskın tipin görüldüğü saptanmıştır. Erkeklerde kızlara oranla her 3 alt tipin de daha sık görüldüğü belirlenmiştir. DEHB dikkat eksikliği baskın tip, kızlarda diğer alt tiplere oranla daha sık görülmektedir[24].

2.1.4. Etiyoloji

DEHB'nin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar daha çok genetik faktörler üzerinde fikir birliği sağlamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar iki temel görüş üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunlardan ilki kalıtsal diğeri ise çevresel faktörlerdir. DEHB etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir [25]. Etiyolojiye yönelik olarak genetik, nöroanatomik, nörokimyasalve çevresel faktörler üzerinde durulmuştur.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

DEHB'nin etyopatogenezinde genetik ile ilişkili çalışmalar gittikçe önem kazanmaktadır.Yapılan çalışmalar DEHB'li çocukların kardeşlerinde ve ebeveynlerinde DEHB görülme sıklığının, normal popülasyona oranla 2-8 kat daha fazla olduğunu bildirmektedir [26]. Bu konuda yapılmış ikiz çalışmaları genetik geçişin %76 civarında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Moleküler genetik çalışmaları, dopaminerjik ve nöradrenerjik sistemin işlev bozukluğuna odaklanmıştır. Bu alanda 8 gen tanımlanmış, bunlardan DRD4, DRD5, Dopamin transporter 1 (DAT 1), dopamin beta hidroksilaz enzim (DBH), serotonin transporter enzim (5-HTT), serotonerjik reseptör (HTR1B) ve synaptosomal-associated protein -25 KDA (WW-25) DEHB ile bağlantılı bulunmuştur[27]. Ayrıca, bağlantı çalışmalarında, aile bireylerinden hem DEHB tanısı olan hem de olmayan kişilerde DNA işaretlerine bakılarak, genom taraması yapılmış ve kromozomun 5p13, 6q, 7p, 11q, 12q ve 17p bölgeleri DEHB ile ilişkili bulunmuştur [28].

Dopaminin, beynin inhibisyon veya fren sistemini uyardığı varsayılmaktadır. Dolayısıyla genetik olarak belirlenmiş bir hipodopaminerjik geçişin DEHB ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. Fakat elde edilen veriler doğrultusunda hiçbir aday genin

DEHB oluşumundan tek başına sorumlu olmadığı, genetik faktörlere ek olarak çevresel faktörlerin de etkisiyle DEHB'nin ortaya çıktığı düşünülmektedir [10].

2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler

DEHB nörobiyolojisi tamamen aydınlatılabilmiş değildir. Yapılan çalışmalar Dopamin ve Noradrenalin gibi katekolaminerjik sistemdeki anormalliğe dikkat çekmektedir [29]. Dopamin ve norepinefrin düzeylerinin optimal olması, dikkatin sürdürümü ve yürütücü işlevler için gereklidir [30, 31]. Mezolimbik yolaktaki dopaminerjik disfoksiyon, ödülü ertelemede güçlük, yeni durumlarda davranışsal aktivasyon, dürtüsellik, tepki baskılanmasında bozukluk gibi belirtiler; Mezokortikal yolaktaki dopaminerjik disfonksiyon, planlamada güçlük ve dikkat ile ilgili problemler; Nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik disfonksiyonun da motor koordinasyonu ve davranış inhibisyonundaki güçlükler ile ilişkili olduğu bulunmuştur [32]. DEHB'de etkili olduğu düşünülen diğer nörotransmitterler: serotonin (agresif bireylerde önemlidir), inhibitör nörotransmiter olan glisin ve GABA'dır [33].

2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları

DEHB'li bireylerde yapılan çalışmalar sağlıklı bireylere göre, DEHB'li bireylerde total beyin hacminin %3-5 oranında daha az olduğunu saptamıştır. Bu hacim düşüklüğünün aynı miktarda olduğunu gösteren çalışmalar ile birlikte dağılımının farklı olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [34].

DEHB'li hastalarda yapılan uzun süreli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, başta frontal lob, serebellum, korpus kallozumun bazı bölümleri ve bazal gangliyonların hacimsel olarak DEHB'li olmayan bireylerde göreküçük olduğunu ve bu durumun pubertede de devam ettiğini göstermiştir [11].

Diffüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) çalışmalarında, DEHB'li bireylerde beyaz cevher mikroyapısında atipik gelişimler görüldüğü ve bu durumun spesifik bir beyin bölgesinden çok, fronto-striatal, fronto-paryetal ve fronto-serebellar döngü başta olmak üzere tüm beyinde genel olarak gözlendiği ifade edilmiştir [35].

Fonksiyonel MRG (fMRI) kullanılarak yapılan çalışmalarda ise; bilişsel kontrol gerektiren görevler sırasında fronto-striatal, fronto-paryetal ve

frontoserebellar bölgelerde azalmış aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Çocuk ve ergenlerle yapılan bir metaanalizde fMRI'da bilateral ventral dikkat ağında, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), inferior frontal korteks (IFC), bazal ganglia, talamus, anterior singulat korteks (ACC) ve supplemanter motor alanın (SMA) da içinde bulunduğu sağ fronto-temporo-pariyetal ağda aktivasyon azalması olduğu gösterilmiştir (30). Yirmi bir adet fMRI çalışmasını içeren başka bir metaanalizde de benzer şekilde; motor yanıt inhibisyonunda rol oynadığı bilinen sağ IFC, SMA, ACC, sol striatum ve sağ talamusta azalmış aktivasyon saptanmıştır [36].

2.1.4.4. Nörofizyolojik ve Nöropsikolojik Çalışmalar

DEHB tanılı bireylerde yapılan Elektroensefalografik (EEG) çalışmalarında kontrol grubunda EEG bozukluğu % 3.5, DEHB grubunda ise % 6.1 olarak bulunmuştur [37]. Bulunan bu bozuk epileptiform aktivitenin nöron gelişimini ve fonksiyonunu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal ve kognitif bozukluklara neden olabileceği üzerinde durulmuştur [38].

Yürütücü işlevler olarak bilinen dikkat düzenlenmesi, inhibisyon kontrolünün sağlanması, bir konudan başka bir konuya geçebilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile alakalı fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiş olup bu bozukluğun olduğu bireylerde ayrıca yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada da bozukluk olduğu bildirilmektedir [39].

2.1.4.5. Diğer Faktörler

Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde temel bir neden olmaktan çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, DEHB'li bireylerde, parçalanmış veya kaotik aile yapısının, ebeveynde sürekli bir psikiyatrik bozukluk mevcudiyetinin, tek ya da ilk çocuk olma oranlarının kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yetiştirme yurdundaki çocuklar ile yapılan bir başka çalışmada ise, aşırı hareketli ve dikkat sürelerinin kısa olduğu saptanmış; bunun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüş olup sosyoekonomik düzeyin ise DEHB gelişiminde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [40].

DEHB ile ilişkili olabilecek diğer çevresel risk faktörleri, genç ve ileri anne yaşı, yetersiz anne eğitimi, ailede DEHB öyküsü, gebelik sırasında sigara ve alkol kullanımı, enfeksiyon geçirme öyküsü, annede depresyon, stres ve anksiyete öyküsü, düşük folik asit düzeyi, erken doğum, doğum komplikasyonları ve yenidoğan dönemi komplikasyonları, düşük doğum tartısı, malnutrisyon, eser element ve poliansature yağ asitlerinin eksiklikleridir [41-45]. Her ne kadar boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkı maddelerinin, şekerlerin ya da yüksek düzeyde kurşun elementinin DEHB'ye neden olabileceği ileri sürülse de bunlarla ilgili yeterli bir bilimsel kanıt henüz bulunmamaktadır [46-49].

2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı

Genel olarak okul öncesi dönemde belirtileri ortaya çıkan DEHB, aşırı hareketlilik, dikkatsizlik, dürtüsel davranışlarla karakterize bir bozukluktur [50]. Dikkat eksikliği belirtileri; başladığı bir etkinliği yeterince devam ettirememe, verilen görevleri zamanında bitirememe, bu görevleri sıkılma bahanesiyle tamamlayamama vb. şeklinde ortaya çıkarken, hiperaktivite belirtileri ise; fazla hareketli olma, oturması gerektiği sınıf benzeri ortamlarda huzursuz olma, oturduğu sırada kıpır kıpır olma, oturduğu yerden sürekli kalkma, konuşmaması gereken ortamlarda söz aralarına girme, fazla konuşma ve devamlı koşma atlama vb. şeklinde ortaya çıkmaktadır [51].

DEHB tanısı olan çocukların dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik bulguları nedeniyle sosyal hayatları, ders başarıları ve arkadaş ilişkileri önemli derecede etkilenmektedir. Bu nedenle DEHB için erken tanı ve tedavi oldukça elzemdir [52]. Yaş ilerledikçe aşırı hareketlilik azalırken dikkat eksikliği devam etmektedir. Bu dönemde dürtüsel davranışlarda artış olduğu da bildirilmektedir [53]. DEHB tanısı için okul döneminde tavsiye edilen değerlendirme metodu, çocuk ve ebeveyn görüşmesinden sonra çocuğun birlikte yaşadığı diğer kişilerden ve öğretmenlerinden bilgi edinmek ve görüşme sırasında klinik izlemde bulunmak şeklinde önerilmektedir[54]. Yapılan pek çok araştırmada, ebeveyn ve öğretmen bilgilendirme formlarında, DEHB'nin alt tipleri arasında farklılıklar olduğu, öğretmen bildirimlerinin ebeveyn bildirimlerinden daha kıymetli olduğu saptanmıştır [55].

Çocukların poliklinik ortamlarında DEHB belirtilerine yönelik bulguları sergilemedikleri, belirtilerinin pek ayırdında olmadıkları, yaş ilerledikçe semptomların farklı şekillerde görülebildiği göz önünde alındığında, birden çok kişiden bilgi edinmek okul çağındaki çocuklarda DEHB tanısı için önem taşımaktadır [56]. Çocukluk çağında DEHB tanısı alanların yaklaşık %65-70'i, ergenlik çağında da DEHB bulgularını göstermektedirler [9]. Ergenlik döneminde meydana gelen öfke nöbetlerinin şiddetinin değişmesi, aile ve çevre ilişkilerinin bozulması, okul başarılarının düşük olması, okul devamlılığının az olması nedeniyle bu çocuklarda özgüvende azalma görülmekte DEHB'si olan çocukların sağlıklı çocuklara göre çok daha fazla depresyon tanısı aldıkları bildirilmektedir. Yapılan bir araştırmada DEHB tanısı olan ergenlerin DEHB tanısı olmayanlara kıyasla dört kat daha fazla depresyon tanısına sahip olduklarıbelirlenmiştir [57]. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada DEHB'si olan çocukların ergenlik dönemindemadde kullanımı riskinin arttığı bilinmektedir. [58].

DSM-V'e Göre DEHB tanı kriterleri;

A. Aşağıdakilerden 1 ve/ya da 2 ile ilişkili belirtilere ek olarak, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü:

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal, okulve/veya işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirtinin en az altı aydır sürmesi koşulu aranmaktadır:

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu olarak kabul edilmemektedir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekmektedir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde) işte ya da etkinlikler esnasında dikkatsizce hatalar yapar (örn. ayrıntıları gözden kaçırır ya da atlar, hata yapar.).

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (örn. ders dinlerken, konuşma ya da uzun bir okuma esnasında odaklanmakta güçlük çeker).

c. Çoğu kez, doğrudan kendisi ile konuşulduğunda dinlemiyor gibi görünürler (örn. dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, aklı başka yerde gibi görünür).

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odak noktasını kaybeder ve dikkati dağılır).

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzene koymakta güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn. okulda verilen görevler ya da ödevler, yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder (örn. okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkandır (örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmede, faturaları ödemede, randevularına uymakta).

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal okulla/ işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençler ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, ayakk ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvranır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (örn. sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerini sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez, hareket halinde'dir ve motor takılmış gibi davranır (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarınca, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtı yapıştırır (örn. İnsanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken).

i. Çoğu kez başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığı işi bölme ya da başkalarının yaptığı işi kendi yapmaya başlama öyküsü olabilir).

B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (örn. ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler,şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde eksikliği ya da yoksunluğu).

Olup olmadığını belirtiniz:

314.01 (F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

314.00 (F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütleri karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

314.01 (F90.1) Aşırı hareketliliğin / dürtüselliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

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

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘ağır olmayan’ la ‘ağır’ arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası ya da birkaçı, özellikle ağır belirtileri vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

2.1.6. DEHB Alt tipleri

DEHB alt tip ayrımı, özellikle son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak yapılmaktadır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip:

Ana belirtilerin üçü de aynı zamanda gözlenmektedir. DEHB tanısı alanların çoğu bu grupta yer almaktadır. En sık görülen tiptir. Sıklıkla erişkin yaşama kadar devam eder. Bu çocuklar hem okul hem ev yaşamında güçlükler yaşayabilirler.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip:

Hiperaktivite ve impulsivite belirtileri yoktur veya altı belirtidendaha azdır. En az altı aydır süren dikkatsizlik belirtileri vardır. Araştırmalar bu çocukların uyku halinde, uyuşuk, sürekli hayal kuran, kafası karışmış ve sosyal olarak içe dönük yapıda olduğunu, yavaş bilişsel tempoya (sluggish cognitive tempo) sahip olduğunu göstermiştir. Bu çocuklar okulda hiperaktivite ve dürtüsel lmamasından dolayı ve dikkatin odaklanması, sürdürülmesi ve organizasyonuyla ilgili güçlükler yaşamaları sebebiyle esas olarak uyum sorunundan ziyade öğrenmeyle ilgili problem yaşamaktadırlar Geç kalmak, organize olamamak, ödevleri tamamlayamamak, unutkan olmak ve sürekli hayal dünyasında olmak Ve genellikle de ilkokul döneminde tanı alırlar. Kızlarda, erkeklere olan oranla daha sık görülür.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip:

Dikkatsizlik belirtileri altı belirtiden daha azdır. Hiperaktivite-İmpulsivite ile ilişkili altı belirti mevcuttur.. Bu grup Dikkat Eksikliği alt tipinden hiperaktivite nedeniyle erken tanı alırlar. Okulda ve evde sosyal ortamlarda uyum sorunları yaşarlar. Öğrenme güçlüğü yaşamayabilirler. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır. Aşırı hareketliliğin önde olduğu tip okul öncesi dönemde yaygındır. Ve klinik DEHB olgularının %2'sini oluşturur. Bu çocukların ne kadarının sonraki dönemde dikkat eksikliği ölçütlerini de karşılayacağı açık değildir. Çünkü dikkat sorunları genellikle kendini okulda belli eder. Hiperaktivite önde tipin DEHB Bileşik Tipin erken görünümü olduğunu önerenler vardır. Bu tipte araştırmalar oldukça kısıtlıdır.

Çocuklarda en sık görülen alt görünüm DEHB Bileşik alt tip (%43- 79) iken bunu sırasıyla DEHB Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip (%8-37) ve DEHB Hiperaktivitenin önde geldiği alt tip (%5-29) izlemektedir [59-61]. Ergenlerde yapılan çalışmalarda DEHB Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip % 64-78, DEHB Bileşik alt tip % 17-28, DEHB Hiperaktivitenin önde geldiği alt tip % 5-11 oranlarında bulunmuştur [60]. Ancak çocuk ve ergenlerde genel anlamda en sık bileşik alt görünümün bulunduğu bildirilmiştir [62, 63]. Dikkat eksikliği alt görünümü kızlarda en sık görülen alt tipken erkeklerde kızlara göre her üç alt görünümde de daha sıktır [24].

2.1.7. Eşlik Eden Tanılar

DEHB olan çocuklar davranış problemleri, hareketlilik ve impulsivite nedeniyle sosyal çevresinden dışlanma, akademik alanda başarısızlıklar ve ev ortamında birtakım sıkıntılar yaşayabilmektedirler. Ailesel, akademik ve sosyal bozulma problemlerine ek olarak DEHB tanısına bazı eştanılar birliktelik gösterebilmektedir [29]. DEHB ile birliktelik gösteren eştanılarla ilgili olarak yaygınlık çalışmalarında oranlar çeşitlilik göstermekle beraber eşlik eden tanı oranının %46–68 arasında değiştiği söylenmektedir**.** DEHB tanısı olan bireylerin benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylere kıyasla antisosyal kişilik bozukluğuna 10 kat, alkol ve madde kullanım bozukluğuna 4 kat, duygudurum bozukluklarına 2-6 kat, anksiyete bozukluğuna ise 2-4 kat daha fazla sahip olduğu saptanmıştır [64]. DEHB tanılı çocuklarda eştanı sıklığı ile alakalı yapılan başka bir çalışmada bu çocuklarda bir eştanıya sahip olma oranının %35.9, iki eştanı bulunma oranının %35.1, üç eştanı bulunma oranının %18.3 olduğu görülmüştür [65].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerin en az bir eştanıya sahip olma oranı %76 olarak belirlenmiştir [66]. DSM-IV tanı kriterleri göz önünde alınarak yapılan bir çalışmada DEHB tanılı bireylerin, %49 oranında Eksen 1 tanı kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir. Bu oran anlık değil de geçmiş göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde %71.3 olarak saptanmıştır [67]. APA'nın 2013 verilerine göre DEHB tanısı bulunan çocuk ve ergenlerin çoğunda en az bir eştanı bulunduğu belirtilmektedir. DEHB'nin ender olarak tek başına görüldüğü, çoğu zaman karşıt olma karşı gelme, duygu durum bozuklukları,

uyum bozuklukları, öğrenme bozuklukları, anlıksal yeti yitimi, davranım bozuklukları gibi hastalıklarla birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. DEHB ve depresif bozukluk eştanı sıklığı ile alakalı yapılan araştırmalardan cinsiyet farkı göz önünde bulundurularak yapılanlarda DEHB tanısı konan kız çocuklarında depresif bozukluk görülme sıklığının benzer yaş grubunda olan DEHB tanısı olan erkeklere kıyasla 2.5 kat daha sık olduğu tespit edilmiştir [68].

DEHB tanılı çocuklarda karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğunun daha çok erken çocukluk döneminde, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi eştanıların ise daha çok geç çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ortaya çıktığı belirlenmiştir [69]. DEHB tanısı olan çocuklarda ayırıcı tanıda önem arz eden diğer bir bozukluk özgül öğrenme güçlüdür. Özgül öğrenme güçlüğünün ayırıcı tanıdaki öneminin yanında eştanı olarak da DEHB tanılı bireylerde, sık olduğu bildirilmektedir. Bu hastalık açısından yapılan iki taraflı bir çalışmada özgül öğrenme güçlüğü tanısına sahip olan bireylerde, DEHB görülme sıklığının %26-50 oranlarında değiştiği, benzer olarak DEHB tanısı olan bireylerde özgül öğrenme güçlüğü sıklığının ise %20-40 oranlarında bulunduğu bildirilmektedir [70]. Etiyolojik açıdan incelendiğinde her iki hastalığın da benzer şekilde dopamin yolaklarındaki bozukluklardan kaynaklandığı bilinen tik bozukluğu ve DEHB eştanı olarakta sık görülmektedir. Tourette bozukluğu olan çocukların DEHB semptom sıklığına yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada bu bireylerin, %50-90 oranında DEHB tanı kriterlerini karşıladıkları görülmüştür [71].

Başka bir çalışmada ise DEHB tanısı olan bireylerin, yaklaşık dörtte birinde tik bozukluğu ve/veya Tourette Sendromunun eşlik ettiği saptanmıştır [72]. DEHB ve madde kullanım bozukluğunun her ikisinin de ödül motivasyon merkezinde defektlerle bağlantılı olması nedeniyle her iki hastalık çoğu kez eştanı olarak görülmektedir [73]. Yapılan bir çalışmada DEHB tanısı olan çocuklarda madde kullanım bozukluğu görülme sıklığının %33 olduğu tespit edilmiş, bu riskin ergenlik dönemiyle beraber artış gösterdiği vurgulanmıştır [74]. DEHB tanısı olan ergenlerde çoğu zaman karşılaştığımız durumlardan biri de tütün kullanım bozukluğudur. Araştırmalar tütün kullanım bozukluğu ile ilgili DEHB'nin tek başına bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir [75]. DEHB tanısı olan çocukların benzer yaş

grubunda olan sağlıklı çocuklara göre tütün kullanımının daha fazla olduğu ve tütün kullanımına başlamanın daha erken yaşlarda olduğu saptanmıştır [76].

2.1.8. Tedavi

DEHB tedavisinde ilaç tedavileri, etkinliği en çok kanıtlanan tedavi şekli olmasının yanında; psikoeğitim, psikososyal girişimler, davranışçı yöntemler, eğitimle ilgili bilgilendirme ve yönlendirmeler DEHB tedavisinde yer almaktadır [77]. İlaç tedavisi ilk olarak 1930'lu yıllarda Charles Bradley tarafından BOS basıncını azaltmak amacıyla amfetamin tedavisi uygulanmıştır. Amfetamin tedavisi alan çocukların davranış problemlerinin gerilemesi ve okul başarılarının belirgin olarak artması üzerine stimülanlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır [78].

Amfetaminlerin uzun etkili olması ve yan etkilerinden dolayı yeni tedavi arayışları başlamış, amfetamine göre kısa etkili olması ve yan etki profilinin daha güvenilir olması nedeniyle metilfenidat 1960 yılından sonra DEHB tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Metilfenidat prefrontal korteks ve striatumda dopamin ve noradrenalinin geri alım taşıyıcılarını inhibe ederek sinaptik aralıkta bu monoaminlerin birikmesine yol açarak etki göstermektedir [79]. Stimülan olmayan bir ilaç olan atomoksetin 2002'de 6 yaş ve üzeri çocuklarda DEHB tedavisinde FDA onayı almıştır. Etki mekanizması; yüksek derecede selektif ve güçlü bir presinaptik noradrenalin taşıyıcı inhibitörüdür.

Guanfazin ve Klonidin yavaş salınımlı formları 6 yaş üstü çocuklarda DEHB tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Terapötik etkinliği diğer DEHB ilaçlarına oranla daha yavaş ortaya çıkmaktadır [80]. Alfa 2 agonistlerin DEHB tedavisindeki etki mekanizması hala tam olarak bilinmemekle birlikte, prefrontal kortekste otoreseptörleri uyarıp sinaptik aralıkta noradrenalin birikmesini sağladığı düşünülmektedir [81].

2.2. Bağırsak Bariyeri Ve Yapısı

Gastro İntestinal sistem (GİS), vücudun dış çevre ile arasındaki en büyük ara yüzüne sahiptir. İntestinal sistemin iki ana işlevi mevcuttur; besin maddelerinin bağırsak lümeninden dolaşıma seçici geçirgen olarak alınması ve mikroorganizmalar, lüminal antijenler ve lüminal proinflamatuar ajanlar de dahil olmak üzere zararlı

içeriklerin bağırsak duvarından penetrasyonunun engellenmesidir. İkinci işlev bariyer fonksiyonu olarak bilinmektedir [82, 83]. Kan - Bağırsak bariyeri, intestinal bariyer olarak da adlandırılır ve organizmanın homeostazının sağlanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [84].

Bağırsak bariyeri fonksiyonel bir yapıdan oluşur ve çoklu katmanlardan meydana gelir. Dıştan içe doğru; bağırsak mikrobiyatası, mukus tabakası, epitelyal hücreler ve bağırsak ilişkili lenfoid dokudan (Gut associated lymphoid tissue-GALT) meydana gelir (Şekil 1) [85].

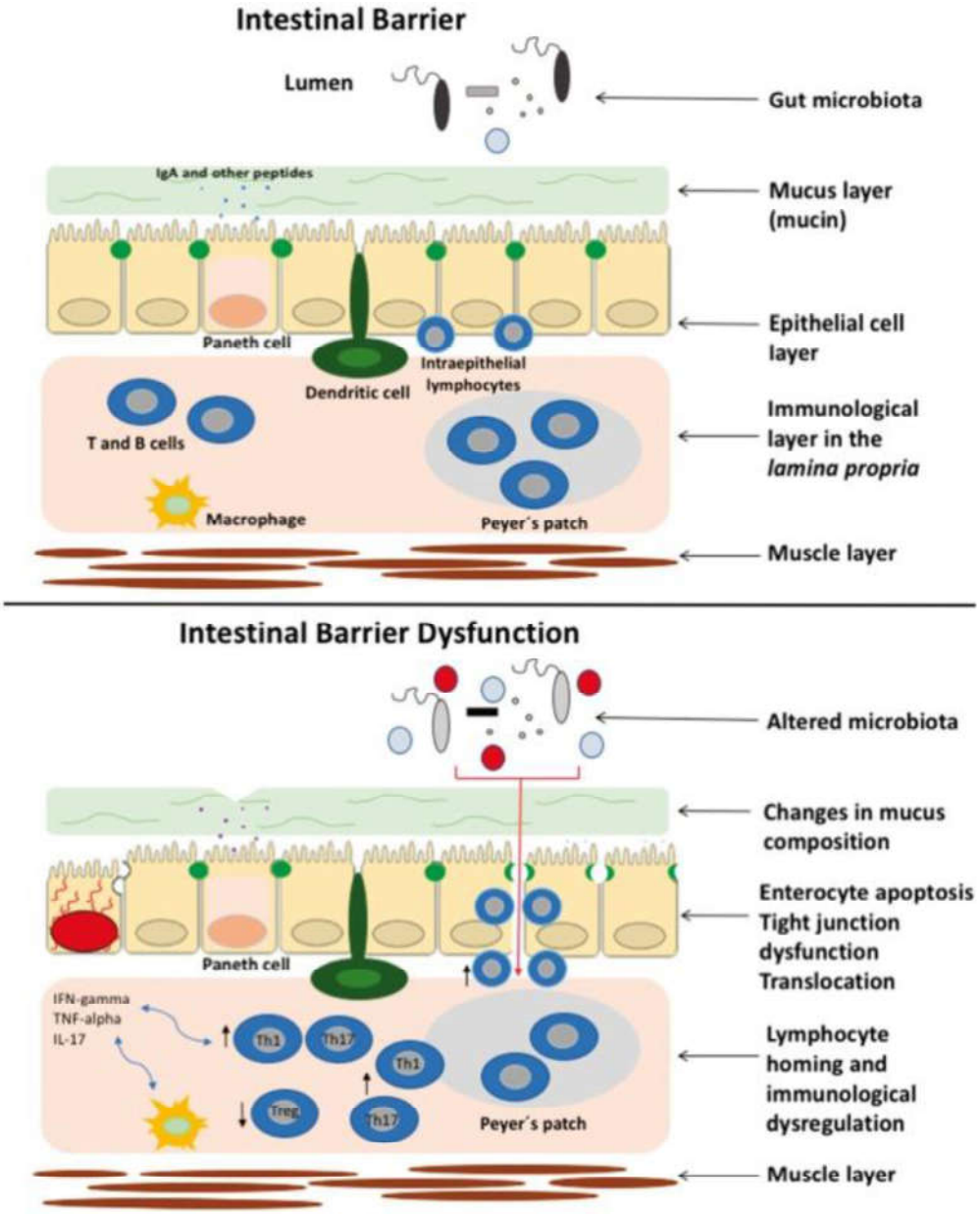
Bağırsak mikrobiyatası genellikle anaerobik başta olmak üzere, yaklaşık olarak 2000 farklı tür ve 1014'den fazla bakteriden meydana gelmektedir [3]. Bu mikrobiyatanın insan bedeni ile simbiyotik bir ilişkisi mevcuttur. Sağlıklı bireylerde gıda maddelerinin ve ilaçların metabolize edilmesinde, epitel hücreleri arasındaki bütünlüğün korunmasında, metabolik yolakların düzenlenmesinde, sistemik ve mukozal bağışıklığın olgunlaşmasında, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır[86]. İlaçlar, sağlıksız diyetler ve çeşitli hastalıklar bağırsak mikrobiyatasında değişikliklere yol açmaktadır. Bu duruma disbiyozis adı verilmektedir ve yapılan çalışmalarda besin alerjileri, inflamatuar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, metabolik sendrom, kanser gibi birçok bağırsak ve bağırsak dışı hastalıklarla ilişkili kanıtlar bulunmuştur [87, 88].

Mukus tabakası bakterilerin bağırsak lümeninde karşılaştığı ilk fiziksel bariyerdir. Bağırsak epitelini dışardan yabancı mikroorganizmalara ve antijenlere karşı korur. Ayrıca bağırsak pasajı için kaygan bir yüzey oluşturmaktadır. Mukus tabaka iki tabakadan meydana gelir. İç tabaka daha incedir ve epitel dokuya sıkı bir şekilde yapışık halde bulunur. Dış tabaka ise daha kalındır ve gevşek yapıdadır. Dış mukozal tabaka bağırsağın doğal mikroorganizmalarının tutunmasına zemin oluşturması nedeniyle bağırsak mikrobiyatası için yaşam alanı haline gelmiştir. İç mukus tabakası yoğundur ve bakterilerin epitelden geçmesine müsaade etmez. Bu iki tabaka arasındaki farklılık bağırsak devamlılığı ve bağırsak fonksiyonları açısından önemlidir [85].

Bağırsak epitel hücrelerinin yüzey alanı 200.000 cm^2'den fazladır ve organizmanın iç ortamı ve dış dünya arasındaki en geniş ara yüzünü meydana

getirnektedir. Bu epitel tabakası enterositler, M hücreleri, endokrin hücreler, goblet hücreleri ve paneth hücreleri olmak üzere 5 farklı tip hücreden meydana gelen 20 μm'lik tek bir tabakadır [89].

Hücre iskeletini meydana getiren yapısal proteinler, hücreler arası kavşaklar ve hücreyi boydan boya kat eden proteinler aralarında homojen, karmaşık, güçlü bir ağ oluşturur. Bağırsaktaki epitel hücreler arasındaki kavşaklar; lüminal olarak yerleşen tight junction (TJ) olarak adlandırılan sıkı bağlantılar ve daha bazalde yerleşen adherens junctions (AJC) olarak adlandırılan tutucu bağlantılardan oluşmaktadır [90]. Sıkı bağlantıların (TJ) makromoleküllerin parasellüler alandan geçişini engelleyen bariyer olduğu düşünülmektedir [91].

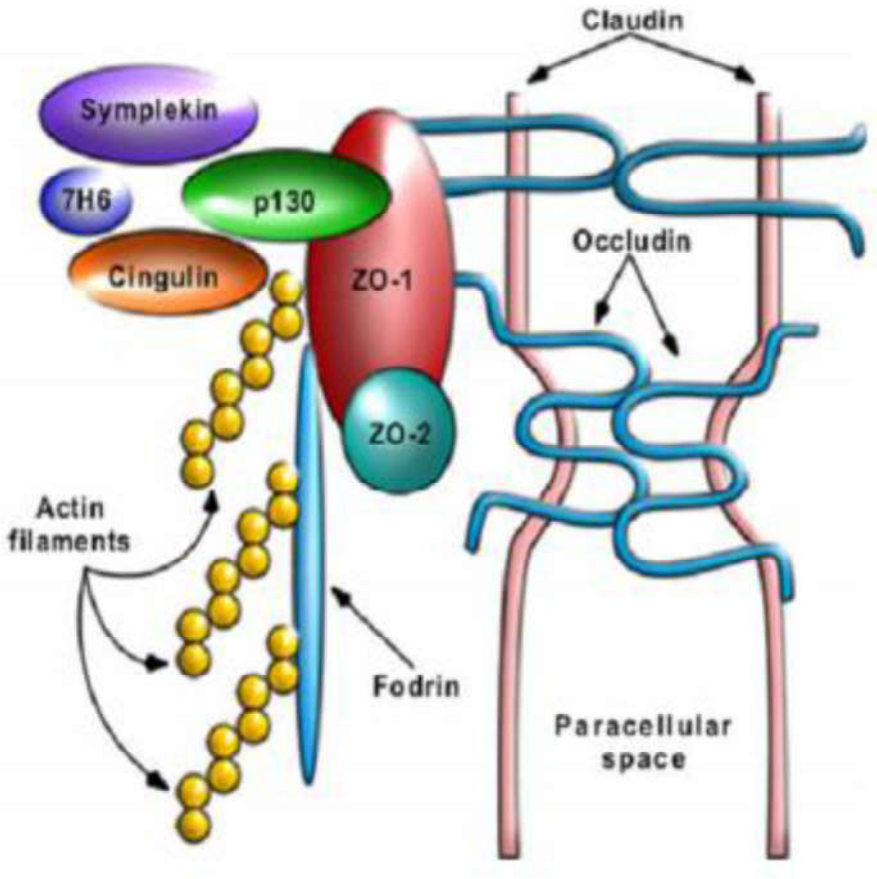


Şekil 1 - Bağırsak bariyeri ve olası bariyer disfonksiyon mekanizmaları [92].

1. Normal bağırsak bariyeri bir çok katmandan oluşur. Luminal taraftan dışarıya doğru, komensal mikrobiyota ile yakın temas halinde olan bir mukus tabakası, tek hücreli epitel tabakası (sıkı bağlantı proteinleri burada yer alır), immünolojik bariyeri içeren lamina propria ve submukoza vardır (üstte).

2. Mikrobiyotadaki değişiklikler, mukus bileşimi, epitel hücre ölümü, sıkı bağlantı fonksiyonu ve immünolojik düzensizlik, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve geçirgenliğin artmasına neden olabilir (altta).

Sıkı bağlantı (TJ-tight junction) proteinleri komşu hücrelerle etkileşim kurmayı sağlayan, zarı çaprazlayan fibrillerden meydana gelir. İki hücre arası fibriller okludin, klaudin ve JAM's (Junctional adhesion molecules) ailesine ait en az iki proteini içerir. Bu proteinler komşu epitel hücreleri arasında, hücre dışı alanda seçici bariyer meydana getirirken, hücre içinde iskelet proteinleri olarak bilinen zonula occludens (ZO) 1, 2 ve 3 proteinleri yoluyla aktin filamentlerine dolaylı olarak bağlanır. Aktin filamentlerinin daralması da parasellüer geçirgenliği düzenlemektedir (Şekil 2) [90, 93].



Şekil 2- TJ proteinlerinin yapısı. Transmembran proteinleri okludin ve klaudinler anatomik ve fonksiyonel olarak birleşme kompleksi yoluyla hücre hücre iskeleti ile bağlantılıdır. Bu kompleks, ZO-1, ZO-2 ve p130 (ZO-3) dahil olmak üzere bir dizi proteini içerir [94].

Bağırsak bariyerinin en alt tabakasında bulunan bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT), tüm vücudun bağışıklık hücrelerinin %70'ini ihtiva eden karmaşık bir ağ sistemidir [95]. Bu yapı zararlı mikroorganizmalara karşı immün yanıtın oluşumunu

ve normal şartlarda bağırsakta bulunan faydalı bakterilere karşı immün toleransın gelişmesini düzenler. Bu düzenlemeyi özelleşmiş bağışıklık hücreleri olan Peyer plaklarındaki M hücreleri ve dentritik hücreler aracılığı ile yapar. Bu hücreler, makromolekülleri ve mikroorganizmaları T lenfositlere sunarak sitokin salgılanmasını ve bağışıklık cevabının aktive olmasına yol açar [96].

Fizyolojik bağırsak homeostazisinin devam edebilmesi için bu yapıların sağlamlığı ve devamlılığı önemlidir. Bu yapılardan birinde bozukluk ya da aralarındaki ilişkide bozukluk meydana gelmesi; bağırsak bariyerinin işlevinin bozulması ve immün yanıtın aktive olması ile inflamasyonla karakterli birçok hastalığın gelişimine zemin oluşturur. Otoimmün hastalıkların da genetik yatkınlığı olan kişilerde bu mekanizmalarla ortaya çıktığı öne sürülmektedir [84].

2.3. Zonulin

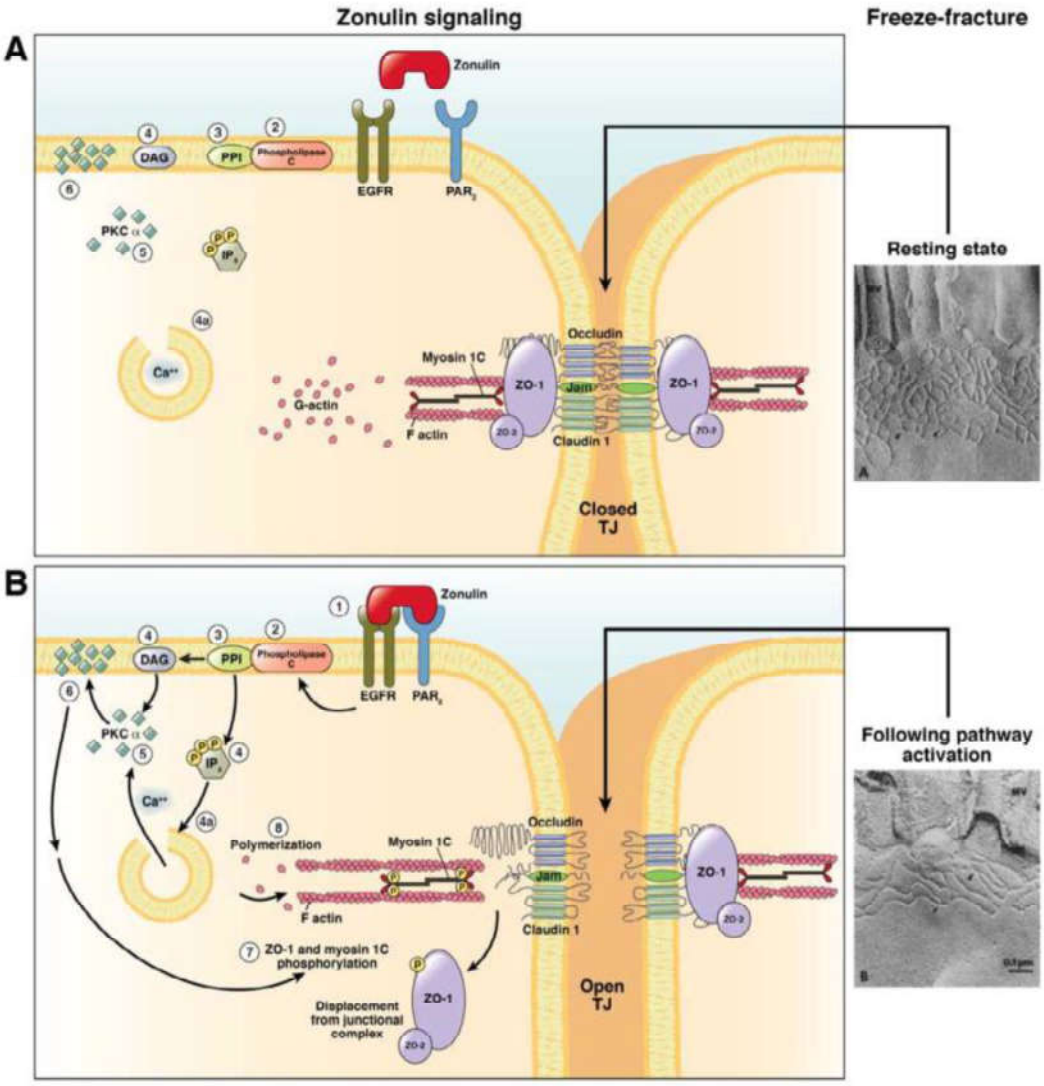
Zonulin; 47 kDa ağırlığında ve serin proteaz yapısında bir sinyal proteinidir [97]. Vibrio cholera ile ilgili aşı çalışmaları yapılırken bir enterotoksin olan ZOT'un (Zonula Occludens Toxin) neden olduğu intrasellüler olayların aydınlatılması sonucu saptanmıştır [98].

İnsan serumunun proteomiks analizlerinde zonulinin, haptoglobulin (HP) öncüsü olan pre-haptoglobulin 2 olduğu saptanmıştır. HP, serbest hemoglobini (Hb) bağlayarak stabil HP-Hb kompleksleri meydana getirip Hb'nin neden olacağı oksidatif hasarı önlemektedir. Zonulin olarak belirlenen Pre-HP 2'nin daha önceden görevi bilinmezken, ex vivo çalışmalarda jejenum ve ileumda bağırsak geçirgenliğini artırdığı saptanmıştır [91].

Özetle, TJ'lerin yapısında bulunan zonulinin bilinen başlıca fonksiyonu, makromoleküllerin bağırsak lümeninden geçişini engellemek ve sıkı bileşkenin düzenlenmesi ile bakteriyel kolonizasyona karşı proksimal bağırsağı korumaktır. İnce bağırsak epitel yüzeyinde mikroorganizmaların bulunması zonulin salınımına yol açar ve zonulinin etkisi ile TJ'ların açılması ile hidrostatik basınç farkı oluşturularak su bağırsak lümenine salgılanır, barsak lümeni bakterilerden temizlenir [99, 100].

Zonulin, jejenum ve distal ileum epitel üzerinde bulunan özgül reseptörlerine (epidermal büyüme faktör reseptörleri) bağlanınca hücre içinde, protein kinaz C

(PKC) aktifleşerek hedef proteinleri fosforile eder ve aktin liflerini birbirine bağlayarak TJ'nin fonksiyonunu düzenler. Zonulinin reseptörlere bağlanmasıyla birlikte bir hücre içi olay kaskatı aktifleşir, Zonula Occludens 1 Proteinin (ZO-1) yer değiştirmesi ile hücrelerin arası hızlı ve geri dönüşümlü olarak açılır (Şekil 3) [101, 102].



Şekil 3 - Zonulinin etki mekanizması [102].

(A) Dinlenme hali: dinlenme halinde TJ proteinleri, elektron mikroskop fotoğrafında görüldüğü üzere homofilik ve heterofilik protein-protein etkileşimleriyle kapalı konumda tutulurlar.

(B) Zonulin yolağı aktive olunca: zonulin, proteinaz aktive reseptör 2 (PAR2) aracılığıyla epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) transaktive eder (1). EGFR de fosfolipaz C'yi aktifleştirir (2). Fosfolipaz C fosfatidil inositolü (PPI) (3) hidrolize ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diasilgliserol (DAG) serbest kalır. Protein kinaz C (PKC) α daha sonra doğrudan (DAG aracılığıyla) (4) veya hücre içi Ca2'nin (IP-3 yoluyla) serbestleşmesiyle (4a) aktive edilir (5). Membranla ilişkili aktive PKC α (6), Zonula occludens 1 (ZO-1) ve miyozin 1C'yi de kapsayan hedef proteinlerin fosforilasyonunu ve aynı zamanda F-aktin'de çözünebilir G-aktin'in polimerizasyonunu (7) katalize eder. TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesinin kombinasyonu aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dahil) birleşim kompleksinden yer değiştirmesine yol açar (8). Sonuç olarak, elektron mikroskopi fotoğrafında da görüldüğü üzere bağırsak TJ gevşer. Zonulin sinyali sona erince, TJ dinlenme halindeki sabit durumunu devam ettirir.

Zonulin sinyalinde devamlı bir artış olması durumunda TJ'ler açık konumlarını devam ettirir, bağırsak geçirgenliği artışı sonucu bakteriler, eksojen antijenler ve

bakteri ürünlerin lümenden submukozaya geçişi artmaktadır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde antijenik uyaranlara maruziyetin artmasının bağırsak geçirgenliğinde artış nedeniyle immün sistemin kendi antijenlerine karşı toleransının yitirilmesine ve otoimmün sürecin başlamasına yol açtığı düşünülmektedir [102].

Bakteriler ve gliadin, zonulin salınımını artırdığı bilinen en güçlü tetikleyicilerdir [91]. İnce bağırsakta bakterilerin aşırı artması durumunda, bakterilerin patojen olup olmamasından bağımsız bir şekilde zonulin artışı olduğu ve bu sebeple bağırsak geçirgenliğinin arttığı saptanmıştır [103].

Buğdayın yapısındaki glutenin ana bileşenlerinden gliadinin etkisi ise en iyi olarak çölyak hastalığında ortaya konmuştur. Gliadin CXCR3 reseptörlerine bağlanarak zonulin ekspresyonunu çoğaltır, zonulin ekspresyonu ile bağırsak geçirgenliğinde oluşan artışın, gliadin dahil olmak üzere diğer antijenik peptitlerin submukozaya geçmesine yol açtığı saptanmıştır [102, 104].

2.4. Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar

Başta otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok GİS ve GİS dışı hastalık bağırsak geçirgenliğinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Normal şartlarda antijenlerin intestinal bariyerde parasellüler alandan geçişi TJ'ler ile önlenir. Antijenin, normalde TJ tarafından muhafaza edilen gastrointestinal mukozal immün sisteme intestinal lümenden submukozaya geçerek sunulmalıdır. Erken doğum, radyasyona maruz kalma, kemoterapi ve toksinler gibi durumlarda TJ bütünlüğünün bozulması halinde makromoleküllerin bağırsaktan geçişi artar. Eğer kişide otoimmün hastalığa yatkın HLA (insan lökosit antijeni- human leukocyte antigens) tipleri bulunuyorsa gelişen immün cevap tolerans yönünde değil, çoklu organları hedef alan otoimmünite yönünde gelişmektedir [99].

Çölyak hastalığı otoimmün hastalık için güzel bir örnektir. HLA genleri ile yakından ilişkili olan bu hastalıkta tetikleyici antijen gliadindir ve doku transglutaminaza karşı otoantikorlar oluşmaktadır. Gliadinin tetiklemesi sonucu zonulin artışı ve TJ'nin fonksiyonunda bozulmalar ortaya çıkar. Gliadin dahil diğer antijenler submukozaya geçerek immün yanıt oluşturur. Glutenin diyetten çıkarılmasıyla zonulin düzeyi azalır ve bağırsak bariyeri normal fonksiyonlarına geri dönmektedir [84, 105].

Son yıllarda, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette intestinal geçirgenliğin semptomların başlamasından önce değiştiğini saptanmıştır [90]. Diyabet eğilimli biyolojik yetiştirilmiş (BBDP) sıçanlarda yapılan bir çalışmada tip 1 DM gelişmeden bir ay öncesinde bağırsak geçirgenliğinin arttığı ve BBDP sıçanlara zonulin inhibitörü olan AT-1001'in uygulanmasının, otoantikor oluşumunu engelleyerek, zonulin bağımlı bağırsak geçirgenliğini engellediği ve diyabet insidansını azalttığı saptanöıştır [106, 107].

Klinik çalışmalarla obez kişilerde zonulin seviyesinin arttığı, zonulin seviyelerinin vücut kitle indeksi, açlık trigliseridi, açlık insülin seviyesi, inflamatuvar belirteçler (IL-6, TNF-α vb) ve ürik asit seviyesi gibi parametreler ile paralellik gösterdiği saptamıştır [108].

Bazı çalışmalarla otizm tanılı kişilerde bağırsak mikrobiyata değişiklikleri olduğu ve bu yolla mukozal bağışıklık yanıtının uyarıldığı gösterilmiştir. Otizm tanılı bireylerin ve birinci derece yakınlarının, sağlıklı bireylerden farklı olarak bağırsak geçirgenliklerinin arttığı saptanmıştır [109, 110]. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada otizm tanısı olan kişilerde zonulin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, otizm şiddeti ile korele bulunmasına rağmen, aynı dergide yayınlanan diğer bir derlemede diğer bağırsak geçirgenliği biyobelirteçleri ile ilişkili çalışmalardan tutarlı olmayan sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [111, 112].

Bağırsak bariyerinin bozulması sonucu lümendeki antijenlerin submukozaya ulaşması ile bağışıklık sistemi uyarılarak alerjik yanıta, bu da alerjik hastalıklara ve atopiye yol açabilir [113, 114]. Araştırmalarda astım, egzama ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların DEHB tanılı kişilerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır [115, 116]. 2018'de yapılan bir çalışmada zonulin seviyelerinin DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu ve hiperaktivite semptomlarının zonulin seviyelerini öngördüğü bulunmuştur [6].

2019 yılında yapılan bir diğer takip çalışmasında, hayatın ilk 2 yılında antibiyotik tedavisine maruz kalan ve bağırsak mikrobiyota değişiklikleri olduğu öngörülen 342 çocuğun 11 yaşındaki nörokognitif bulguları değerlendirilmiştir. İlk 6 ay antibiyotik tedavisi gören çocukların anlamlı olarak daha düşük bilişsel ve sözel anlama becerisine sahip olduğu, yürütücü işlevler, dikkat eksikliği hiperaktivite

bozukluğu, dürtüsellik, metabiliş, duygusal ve kaygı ile ilgili sıkıntıların görülmesi açısından risk artışı olduğu beliritlmiştir [117].

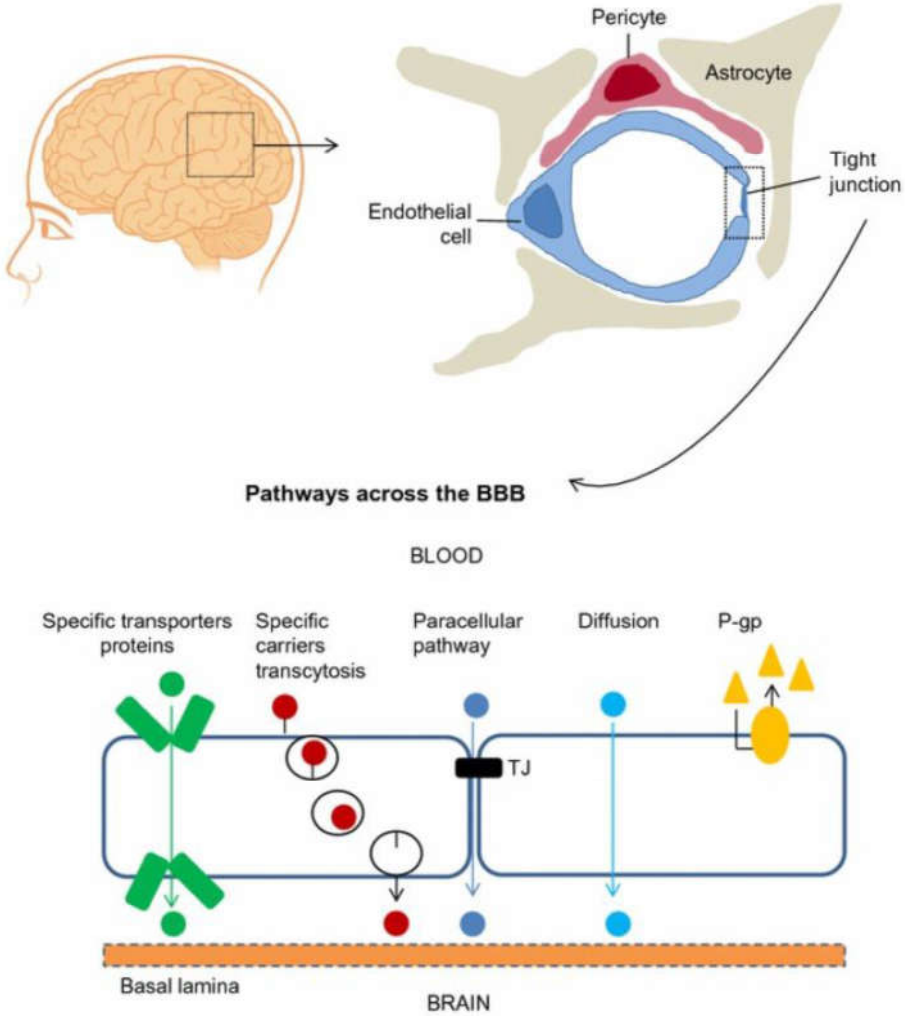
2.5. Kan Beyin Bariyeri ve Okludin

100 yıldan daha uzun bir süre önce, Ehlrich (1885) kan-beyin bariyerinin (BBB) varlığını tanımladı. Kan-beyin bariyeri, serebral endotelyal hücreler (CEC'ler), bazal lamina, astrositik ayak sonlanmaları ve perisitlerden oluşur. Sıkı bağlantılar (TJ) endotel hücrelerini birbirine bağlar ve perisitler, astrositler ve bazal lamina ile çevrilidir[118].

Önceden yapılmış olan birçok çalışma, toksik ve zararlı maddelerin beyin dokusuna ulaşmasını önlemek için SSS ile periferik dolaşım arasında daha sonra BBB olarak tanımlanan fiziksel bir bariyerin var olduğunu göstermiştir [119, 120]. BBB beyni nörotoksinlerden, nörotransmiterlerden ve makromoleküllerden korur ve suda çözünen besinleri veya metabolitleri ve gazları pasif bir şekilde taşıyarak beyindeki mikro ortamın dengesini korur [121].

Kan-beyin bariyeri (BBB), beyin mikrovasküler endotel hücreleri, perisitler, astrositler, sıkı bağlantılar, nöronlar ve bazal membrandan oluşur. İyonlar ve çözünen maddeler, bitişik hücreler arasındaki paraselüler yoldan pasif difüzyon yoluyla BBB'yi geçmek için konsantrasyon gradyanlarını kullanır. Transselüler yol, pasif difüzyon, taşıyıcılar ve transitoz gibi farklı mekanizmaları içerir. Dışarı akış taşıyıcıları, örneğin P-glikoprotein (P-gp) de BBB geçirgenliğini etkiler (Şekil 4) [122].

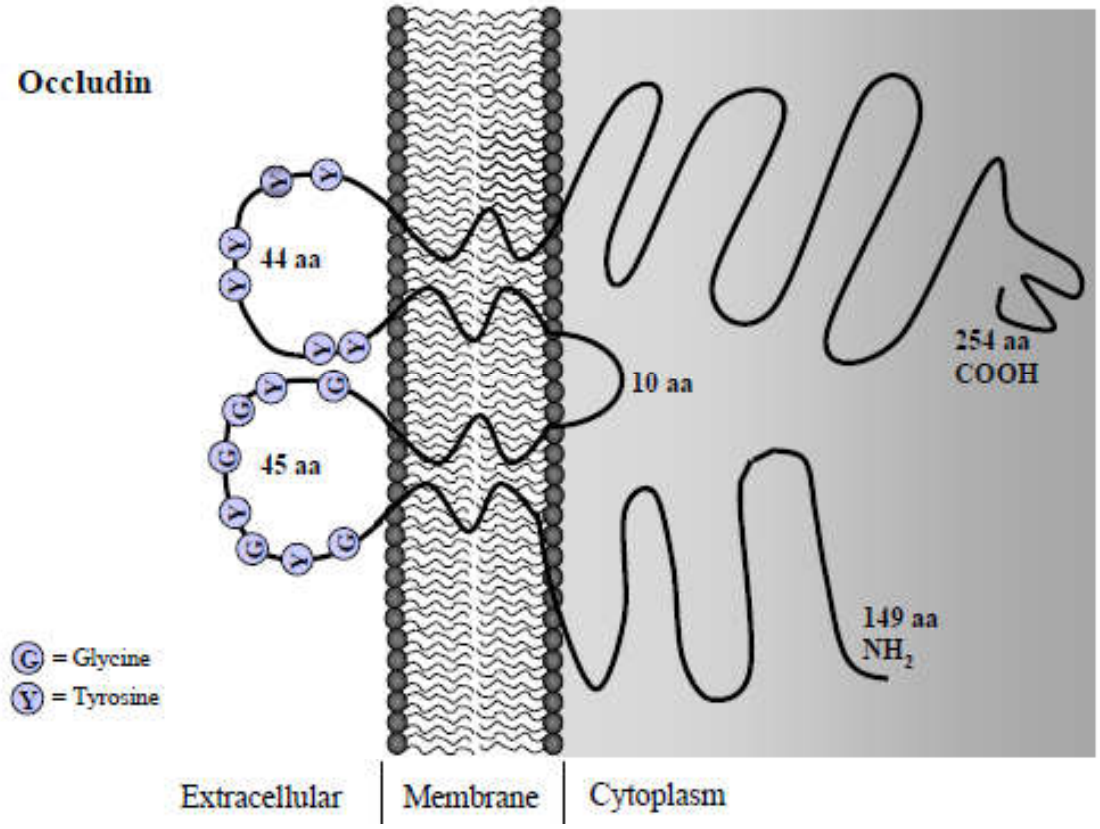
BBB, moleküllerin plazmadan SSS'ye girişini sıkı bir şekilde kontrol eder ve SSS işlevinin uygun olarak devam etmesinde kritik bir rol oynar. TJ protein kompleksleri, BBB'de parasellüler geçirgenliğin ana belirleyicileridir. Beyin mikrovasküler endotelyal TJ'ler SSS'yi kandaki potansiyel olarak zararlı maddelerden korumak için önemli bir işleve sahiptir. BBB'deki TJ'lerin yapısındaki olumsuz değişikliklerinin nörolojik disfonksiyonu arttırabileceğine veya muhtemelen başlatabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Hastalık durumları sırasında BBB'de TJ ekspresyonunun, lokalizasyonunun ve işlevinin nasıl değiştiğinin daha iyi anlaşılması, SSS'yi BBB bozulmasından kaynaklanan olumsuz sonuçlardan korumak için fırsatlar sağlayabileceği ileri sürülmüştür [123].



Şekil 4 - Kan-beyin bariyerinin hücresel bileşenleri. Kan-beyin bariyeri, sıkı bağlantılarla birbirine bağlanan beyin endotel hücreleri tarafından oluşturulur. BBB'nin endotel hücreleri, iyonların ve çözünen maddelerin beyne giriş ve çıkışında çok önemli bir role sahiptir. Bazı maddeler beyin parankiminin (O2 ve CO2) içine ve dışına serbestçe yayılır, besinler gibi diğerleri özel taşıyıcılara ihtiyaç duyarken, insülin, leptin ve transferrin gibi moleküller reseptör aracılı transitoz ile taşınır [122].

TJ yapısı; Okludin, Claudin ve sitoplazmik proteinler Zona Occludens 1, 2 ve 3 (ZO-1, ZO-2, ZO-3) dahil olmak üzere trans-membranöz proteinlerinden oluşur [124]. Okludinin BBB bütünlüğünde kritik bir rol oynadığı bulunmuştur. Birçok çalışma, okludin degradasyonunun veya anormal okludinin, çeşitli SSS hastalıklarında, özellikle iskemik inmede BBB geçirgenliğini artırarak beynin stabilitesini ve normal fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir. Bu nedenle, okludinin işlevini ve düzenleme mekanizmasını daha iyi anlamanın önemli olduğu ileri sürülmüştür [8].

TJ'nin bu integral proteininin adı, tıkamak anlamına gelen Latince " occludere " kelimesinden türemiştir. 65 kDa'lık bir kütleye sahip Okludin, TJ ipliğinin ilk bileşeni olarak tanımlandı[125]. Okludin, dört transmembran alanı, bir uzun COOH-terminal sitoplazmik alanı, kısa bir NH2-terminal sitoplazmik alanı, iki hücre dışı halka ve bir hücre içi dönüşten oluşur. Okludinin birinci hücre dışı halkası, çok yüksek tirozin ve glisin kalıntıları içerir. Tirozin kalıntıları, hidrofobik etkileşimlerin ve H-bağlarının oluşturulmasında rol oynar, glisin kalıntıları ise esneklik sağlar. İkinci hücre dışı döngü tirozin kalıntıları bakımından zengindir ve hipoksiye duyarlı olan ve homo-oligomerizasyon meydana getiren oksitleyici ortamda disülfür köprüleri oluşturmak için iki sistein içerir [126]. İkinci hücre dışı döngü, diğer sıkı bağlantılarla etkileşime giren ve işlevlerini düzenleyen ana bağlanma alanı olarak hizmet eder. Ek olarak, okludinin C-terminal sitoplazmik ucu serin, treonin ve tirozin kalıntıları bakımından zengindir ve doğrudan ZO-1 ve aktin hücre iskeletine bağlanır (Şekil 5) [127].



Şekil 5 - Okludin yapısının şematik gösterimi [128].

Araştırmalar, okludinin proteoliz yoluyla veya vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) veya fosfolipaz D2 (PLD2) gibi geçirgenliği arttırıcı faktörlerle down regülasyonunun, yüksek endotelyal geçirgenlikle doğrudan bağlantılı olduğunu ileri sürmüştür [129].

Okludin eksikliği olan farelerde sıkı bağlantılar morfolojik olarak etkilenmediği söylenmekle birlikte, farelerde mide epitelinde kronik iltihaplanma ve hiperplazi, beyinde ve beyin damarlarında kireçlenme, kemiklerde incelme, doğum sonrası büyüme geriliği, testis atrofisi ve cinsel davranışta anormallikler gelişmiştir [125]. Öte yandan, okludin'in sıkı bağlantıların kapatılmasından sorumlu olduğunu da göstermiştir. Okludinin ilk dış halkasının segmentlerine homolog olan peptit moleküllerinin, Ca2 + uzaklaştırılmasıyla açılan sıkı bağlantıların yeniden kapatılmasını sağladığı gösterildi [130].

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada; BBB işlevi için belirlenmiş bir kan testi olmadığını, BBB işlevini değerlendirmek amacıyla TJ yapısında bulunan okludin proteininin yardımcı olabileceği işaret edilmiştir [131].

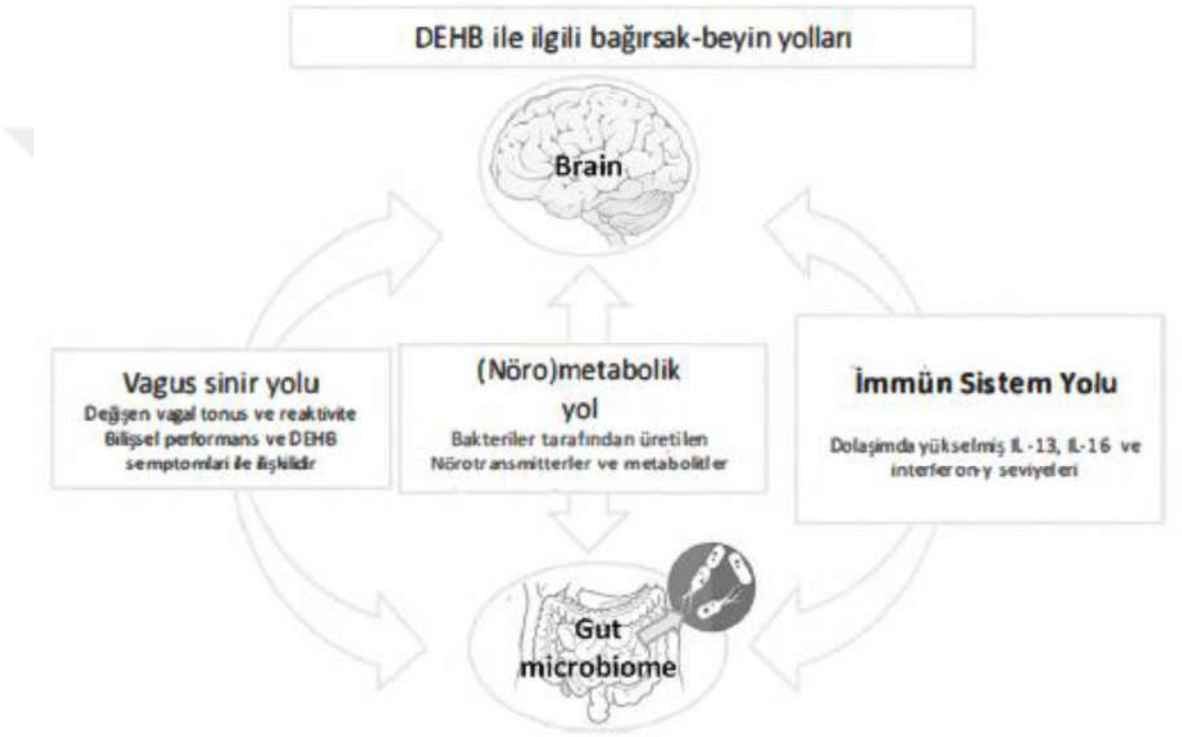
BBB disfonksiyonunun, Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Multipl Skleroz, Alzheimer ve Parkinson gibi çok sayıda kronik dejeneratif nörolojik bozuklukla ve ayrıca travmatik beyin hasarı ve inme gibi akut SSS bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur[132]. Şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların patogenezinde ve patofizyolojisinde BBB bozulması ve / veya işlev bozukluğunun rol oynadığını gösteren veriler de mevcuttur [133-135].

2.6. Bağırsak-Beyin Aksı ve DEHB

Yapılan araştırmalar, beyin ve bağırsakların çift yönlü etkileşim içerisinde olduğunu göstermiştir [136]. Bu etkileşimin otonom, nöroendokrin sistem ve enterik sinir sistemi, immun sistem gibi farklı yolaklar aracılığıyla gerçekleştiği ve bağırsak lümeninde salınan bakteriyel metabolitlerin, nöroaktif maddelerin ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde aktif rol adlıkları bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında, bağırsak lümenine salınan bu maddelerin bağırsak geçirgenliğini değiştirerek dolaşıma geçtiğini ve SSS'ye vararak bilişi, davranışları ve beynin işleyişini değitirebileceğini ileri sürmüştür [137]. Bağırsak-beyin aksında önemli rolü olan bağırsak mikrobiyotası ile bağırsaklar arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması,

GİS ve SSS bozukluklarına yönelik yaklaşımların gelişmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının beyni ve davranışı etkileyebileceği, DEHB etiyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülen bağırsak ve beyin arasındaki karmaşık iletişimin 3 anahtar mekanizması üzerinde durulmuştur. Bunlar; vagus siniri, (nöro) metabolik yol ve bağışıklık yolu aracılığıyla etkiletişim mekanizmalarıdır (Şekil-6) [3, 138, 139].



Şekil 6 - DEHB semptomları üzerindeki etkisi olduğu düşünülen olası mekanizmalar; metabolik yol, vagus sinir yolu ve immün sistem yollarıdır [140].

10. Kranial sinir olan vagal sinir, Motor, duyu ve otonom sinir sistemleri ile ilgili afferent ve efferent sinir liflerini taşır [141]. Dolaşım, solunum, ve sindirim fonksiyonlarıyla ilgili iletiler taşıyan vagal sinir, bağırsak ile beyin arasında direkt bir bağlantı kurulmasını sağlar [142].

Vagal sinirin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla *Salmonella typhimurium* ile enfekte edilen farelerde yapılan bir çalışmada, vagotomi sonrası nöronlardaki c-FOS ekspresyonun ve immun sistem hücre sayısının azaldığı

tespit edilmiştir. Bu durum, bağırsak bakteri florasında oluşan değişikliklerin ve bağırsakta meydana gelen immun yanıtın SSS'ne iletiminde vagal sinirin önemli rol oynadığını göstermiştir [143].

Monoaminler duygudurum ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde rol oynadığı bilinmektedir, bağırsaktaki vagal afferent liflerin uyarılması beyin sapındaki monoaminerjik sistemleri etkilediği öne sürülmüştür [144]. Çeşitli çalışmalar, DEHB vakalarında değişen vagal tonus ile parasempatik sinir sisteminin reaktivitesi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir [145].

Vagus sinirinin cerrahi olarak implante edilmiş bir elektrot yoluyla elektriksel stimülasyonu olan Vagus sinir stimülasyonunun (VNS), beyin sapında seçici dikkatle ilgili bir bölge olan locus coeruleus aktivasyonu yoluyla noradrenalin seviyelerini artırdığı bulunmuştur [146]. VNS, her ikisi de DEHB hastalarında yetersiz olan hata sonrası yavaşlama ve inhibisyona yanıt davranışları üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gözlenmiştir [147, 148]. VNS'ye benzer şekilde çalışan Trigeminal Sinir Stimülasyonu (TNS), deriden, kaslardan ve kafatasından trigeminal sinir yoluyla lokus seruleusa duyusal girdiyi iletir. Yapılan çalışmada 8 hafta TNS uygulanan çocuklarda DEHB semptomlarının düzeldiğini göstermiştir [149]. Bu bilgiler, DEHB hastalarında bir patofizyoloji olarak parasempatik yolun yetersiz uyarılmasının potansiyel rolünü desteklemektedir.

Dopamin ve noradrenalin, DEHB patofizyolojisinde ve davranışsal, bilişsel ve duygusal işlevlerde önemli roller oynar [150]. Dopamin, noradrenalin ve bunların öncülleri bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilebilir [151]. Asano ve arkadaşları, hem dopamin hem de noradrenalin düzeylerinin, GF (germ free) farelerde önemli ölçüde azaldığını, daha da önemlisi, bu farelere dışkı nakli ile bu düzeylerin tersine çevrilebilir olduğu gösterdi [152]. DEHB'li hastaları kullanan bir çalışmada, Aarts ve arkadaşları, DEHB'li kişilerde bakteri cinsi Bifidobacterium'un kontrollere kıyasla arttığını ve bunun bir dopaminin öncüsü olan fenilalanin sentezinde yer alan bir enzimle bağlantılı olduğunu bulmuşlardır [153].

Serotoninin çok sayıda klinik çalışmada DEHB patogenezinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur [154]. Serotoninin Beyin Bağırsak aksı'ndaki rolü özellikle araştırılmaya değerdir çünkü vücut serotoninin yaklaşık % 90'ı bağırsakta esas olarak

enterokromaffin hücreleri tarafından üretilir ve bağırsak mikrobiyotası bu biyosentezi onlara sinyaller göndererek veya kendi başlarına serotonin üreterek teşvik eder [155]. Klinik bir çalışma, DEHB'nin GF farelerinde de gözlenen [156] daha düşük dolaşımdaki serotonin konsantrasyonuna sahip olduğunu ve triptofanın oral uygulamasının DEHB semptomlarını hafiflettiğini gösterdi [154].

GABA'nın DEHB patolojisine katkıda bulunabilecek bir başka önemli anahtar faktör olduğu ileri sürülmektedir [157]. Örneğin; Lactobacillus rhamnosus JB-1, farelere verilmesinin, serebral GABAerjik aktivitede eşlik eden değişikliklerle birlikte vagusa bağımlı bir şekilde depresif ve anksiyete benzeri davranışı azalttığı tespit edildiği ileri sürülmektedir [158]. DEHB tanısı olan kişilere probiyotik uygulayan bir çalışma, Lactobacillus ile erken müdahalenin GABA düzeyini artırarak daha sonra çocuklukta DEHB gelişme riskini azaltabileceğini göstermiştir [159]. Parabacteroides ve Prevotella, GABA üreten bakteriler gibi görünmektedir ve DEHB'de azaldığı bulunmuştur [160]. Bu, bağırsak mikrobiyomunun DEHB patogenezinde GABA tutulumu ile ilişkili olarak çalışılmasının önemini gösterir.

Konakçı bağışıklık sistemi, bağırsak mikrobiyotasından gelen enfeksiyona, patern tanıma reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, antijen spesifik olmayan bir şekilde hızla yanıt verir. Bu, antimikrobiyal peptitlerin üretimi ve epitelyal antimikrobiyal yanıtı teşvik etmek için interferon alfa, interlökin 18 (IL-18) ve IL-22 gibi sitokinlerin salımını başlatır [161]. Bu sistemik inflamasyon, DEHB vakalarında gözlendiği gibi kan beyin bariyerinin kademeli olarak tahrip olmasına ve nöroinflamasyona yol açabilir [4]. Nöroinflamasyon hem bağırsakta hem de beyinde bozulmuş bariyer işlevi, azalmış sinaptik budama, oksidatif stres yoluyla nöronal hasar ve azalmış nörotransmiter mevcudiyeti ile sonuçlanır [162]. Bağırsak bağışıklık işlevi bir dizi psikiyatrik, nörodejeneratif ve nörogelişimsel hastalıkta sorumlu tutulmaktadır; Enflamatuar barsak sendromu gibi bağışıklık ile ilgili bozuklukları olan hastalar sıklıkla anksiyete ve depresyon bozukluğu gibi komorbid bozukluklara sahiptir [163]. Nörogelişimsel bozukluklardan biri olan otizm spektrum bozukluğu, hamilelik sırasında ve yaşamın erken döneminde enfeksiyon gibi immün düzensizliklerle ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [164].

Bir diğer nörogelişimsel bozukluk olan DEHB' nin ve diğer psikiyatrik bozuklukların etyolojisinin altında yatan mekanizmanın, BBB'nin bozulması olabileceği öne sürülmüştür [165]. Bağırsak mikrobiyotası, muhtemelen sıkı bağlantı proteinleri okludin ve claudin-5 ekspresyonunu değiştirerek BBB geçirgenliğini değiştirebileceği düşünülmüştür [166].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Bu çalışmada Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında duygusal ve davranışsal sorunlar ile zonulin ve okludin kan düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.2. Hipotezler

1. DEHB tanılı bireylerin serum zonulin ve okludin düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla farklılık göstereceği beklenmektedir.

2. DEHB tanılı bireylerin sahip olduğu duygusal ve davranışsal septom şiddetinin zonulin ve okludin düzeyleri ile parallelik göstereceği beklenmektedir.

3.3. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, randomize kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup; 17.12.2020 tarihinde Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonundan etik onay ve 15.12.2020 tarihinde ise Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhili Bilimler Kurulu'ndan tez çalışma onamı alınmıştır. Ayrıca, çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. (Proje Kodu: TTU-2021-9001)

3.4. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmamızın örneklemi; benzer yaş ve cinsiyette Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DEHB tanılı 6-12 yaş arası 40 birey ve 6-12 yaş arası 39 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

DEHB Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. DSM-V ölçütlerine göre klinik görüşme sonucu DEHB tanısı almış olmak

2. 6-12 yaş aralığında olmak

3. Bilişsel gelişim geriliğine sahip olmamak

4. Herhangi bir ilaç kullanmıyor olmak

5. Beden Kitle İndeksi 30'un altında olmak

6. Son 3 aydır psikotrop ilaç almamış olmak

Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 6-12 yaş aralığında olmak

2. DSM-V ölçütlerine göre klinik görüşme sonucu DEHB veya herhangi bir psikiyatrik tanı almama

3. Herhangi bir psikiyatrik tedavi kullanmamış olmak

4. Normal bilişsel gelişime sahip olmak

DEHB ve Kontrol Grupları İçin Dışlama Kriterleri:

1. Kronik hastalığının bulunması (Tip1 DM, Çölyak hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalığı, malignite, epilepsi vs.)

2. Majör psikiyatrik hastalıklara sahip olmak (mental retardasyon, otizm, şizofreni, bipolar bozukluk)

3. Obezite (BMI>%95 persentil)

4. Son 6 ay içerisinde immun sistemi baskılayan bir ilaç kullanmış olmak.

5. Aktif enfeksiyon geçiriyor olmak

3.5. Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hasta ve kontrol grubundaki ebeveynleri tarafından çalışmamız için hazırlanmış olan sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Bu form; ebeveynlerinin yaşı, eğitim düzeyi, fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü, ailenin gelir durumu, çocuğun doğum öyküsü, doğum öncesi, sırası ve sonrasındaki komplikasyonlar, çocuğun kronik hastalık öyküsü ile ilgili bilgiler elde etme amaçlı sorular içermektedir. Çalışmada kullanılan sosyodemografik veri formu EK-1'de yer almaktadır.

3.5.2. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK)

Anne babalar tarafından dörtlü Likert skalası şeklinde cevaplanan ve "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve

"3" olarak puanlanan aile derecelendirme ölçeğidir. Gözlenen yıkıcı davranışlara göre ebeveynlerin doldurması istenmektedir. Dikkat eksikliği, Hiperaktivite, DEHB İndeksi ve Karşı Gelme alt gruplarına sahiptir. Ölçeğin 27 maddelik kısa hali çalışmamızda kullanılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin alt grupları ve toplam puanı değerlendirmeye alınmıştır [167]. EK-2.

3.5.3 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

Olumlu ve olumsuz olabilecek davranış özelliklerini sorgulayan GGA, 25 sorudan oluşmaktadır. Sorular kendi içerisinde 5 alt başlıkta toplanmıştır; (1) davranış sorunları, (2) dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, (3) duygusal sorunlar, (4) akran sorunları, (5) sosyal davranışlar. Her alt başlık kendi içinde değerlendirildiği gibi ilk dört başlığın toplamı "toplam güçlük puanını" vermektedir. Sosyal davranışlar alt ölçeği dışındaki yüksek puanlar o alan için bir sorunu gösterir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Güvenir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [168]. EK-3.

3.6. Biyokimyasal Analiz Yöntemi

Kan Örnekleri

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan önce rutin biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri kotlanarak -80˚C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum örneklerinde Zonulin ve Occludin ELISA yöntemiyle, "Human Zonulin ELISA Kit" (Elabscience, Lot:8E9V6G7NKB, USA) ve Human Occludin ELISA Kit (Elabscience, Lot:CX16I55DBV, USA) kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Human Zonulin ELISA Kitin ölçüm aralığı 0.78-50 ng/mL arasında idi. Human Occludin ELISA Kitin ölçüm aralığı 0.16-10 ng/mL arasında idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan Zonulin ve Okludin'e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan

oluşan mikroplatelere serum örnekleri ve seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan Zonulin ve Okludin molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Zonulin ve Okludin için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki Zonulin ve Okludin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. 0.78 ng/mL, 1.57 ng/mL, 3.13 ng/mL, 6.25 ng/mL, 12.5 ng/mL, 25 ng/mL konsantrasyonlarında hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki Zonulin konsantrasyonu ng/mL cinsinden hesaplandı. 0.16 ng/mL, 0.32 ng/mL, 0.63 ng/mL, 1.25 ng/mL, 2.5 ng/mL, 5 ng/mL konsantrasyonlarında hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki Okludin konsantrasyonu ng/mL cinsinden hesaplandı.

Serum CRP (mg/L), AST(U/L), ALT(U/L), BUN (mg/dL), Kreatinin (mg/dL) düzeyleri biyokimya laboratuvarında bulunan Beckman Coulter AU5821 cihazında ticari kitler kullanılarak ölçüldü. White blood cell (WBC), lenfosit ve nötrofil sayımları Sysmex XN-9000 (Japan) cihazı ile ölçüldü ve cells/ µL cinsinden kaydedildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Pacckage for social Sciences) for Windows 20.0" programı ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan DEHB tanısı olan hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırılırken, devamlı veriler ortalama (mean), standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel değerler ile belirtildi. Hastaların ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri, zonulin ve okludin düzeyleri ve ölçek puanları arasındaki iliskiyi değerlendirmek için parametrik verilerde Pearson ve nonparametrik verilerde Spearman bağıntı analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızın örneklemi; 6-12 yaş aralığındaki DEHB tanılı 40 çocuk ve 6-12 yaş aralığındaki 39 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Çalışmamıza katılmayı kabul eden bireylerin ebeveynlerinden sosyodemografik veri formu, Conners Ebeveyn Ölçeği Yenilenmiş Kısa Formu (CADÖ-YK) ve Güçler ve Güçlükler Anketini (GGA) doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireyler ile klinik görüşme yapıldı ve mevcut psikiyatrik tanıları değerlendirildi.

DEHB'li grubun yaş aralığı 6-12 yaş (ortalama±std; 9.45±1.6) ve kontrol grubunun yaş aralığı 6-12 yaş (ortalama±std; 9.3±1.9) arasında değişiyordu. Gruplar arasında yaş, ebeveyn yaşı ve persentil (ağırlık, boy, BMI) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik bilgiler.

N:79	DEHB		Kontrol		p
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	
Yaş	9.45	1.6	9.3	1.98	0.123
Anne Yaşı	37.12	5.93	36.774	6.13	0.872
Baba Yaşı	41.9	5.71	40.07	5.93	0.835
Kilo	35.02	8.93	32.5	8.83	0.509
Boy	133.3	27.78	133.43	12,54	0.767
BMI	18.5	2.66	17.98	2.6	0.541
T-test					

Hasta grubunda bulunan 40 çocuktan, %27.5'i (n:11) kız, %72.5'i (n:29) erkekti. Kontrol grubunda bulunan 39 çocuğun %30.8'i (n:12) kız, %69.2'si (n:27) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.102). İki grup arasında doğum şekli açısından fark yoktu (p=0.562).

Çalışmaya katılan DEHB'li hastaların 9'unda (%22.5) ve kontrol grubunun 1'inde (%2.6) erken doğum öyküsü vardı; diğer katılımcıların zamanında doğum öyküsü mevcuttu. Erken doğum öyküsü DEHB'li grupta anlamlı olarak daha

yüksekti (p=0.008). Doğum esnasında sorun yaşama (zor doğum öyküsü, küvez ihtiyacı vs.) açısından gruplar karşılaştırıldığında, DEHB'li grupta 8 kişi (%20), kontrol grubunda 1 kişide (%2.6) doğum sırasında sorun yaşama öyküsüne sahipti, DEHB'li grupta anlamlı olarak daha fazla problem olduğu görüldü (p=0.015). DEHB'li grubunun okul başarısı (p=0.049) ve arkadaş ilişkileri (p=0.011) kontrol grubuna kıyasla daha kötü idi. İki grup açısından kıyaslandığında DEHB'li çocuklarda hiperaktivite, dikkatsizlik, sinirlilik, duygusal sorunlar ve sosyal problemlerin anlamlı olarak daha fazla idi (p=0.000) (Tablo 2).

Tablo 2. Çocuklara Ait Bilgiler

		DEHB		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	**Erkek**	29	72.5	27	69.2	0.102
	Kız	11	27.5	12	30.8	
Doğum Şekli	**Normal**	21	52.5	23	59	0.562
	C/S	19	47.5	16	41	
Erken Doğum	**Var**	9	22.5	1	2.6	**0.008**
	Yok	31	77.5	38	97.4	
Doğumda Sorun	**Var**	8	20	1	2.6	**0.015**
	Yok	32	80	38	97.4	
Okul Başarısı	**Çok İyi**	9	22.5	14	35.9	**0.049**
	İyi	14	35	17	43.6	
	Orta	11	27.5	8	20.5	
	Zayıf	6	15	0	0	
Arkadaş İlişkileri	**İyi**	28	70	36	92.3	**0.011**
	Kötü	12	30	3	7.7	
Hiperaktivite	**Var**	30	75	3	7.7	**0.000**
	Yok	10	25	36	92.3	
Dikkatsizlik	**Var**	39	97.5	8	20.5	**0.000**
	Yok	1	2.5	31	79.5	
Duygusal Sorunlar	**Var**	25	62.5	7	17.9	**0.000**
	Yok	15	37.5	32	82.1	
Sinirlilik	**Var**	20	50	5	12.8	**0.000**
	Yok	20	50	34	87.2	
Sosyal Problemler	**Var**	14	35	0	0	**0.000**
	Yok	26	65	39	100	
Ki-kare Test						

Annelerin eğitim düzeyi DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.009). DEHB grubunun annelerinin 29'u (%72.5) ev hanımı iken, kontrol grubunun annelerinin 36'sı (%96.3) ev hanımı idi, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktaydı (p=0.021). DEHB'lilerin annelerinde psikiyatrik hastalık oranı %17.5 (n=7), bedensel hastalık oranı %7.5 (n=3) iken; kontrol grubunun annelerinde psikiyatrik hastalık oranı %2.6 (n=1), bedensel hastalık oranı %12.8 (n=5) idi. İki grup anneleri arasında psikiyatrik hastalık açısından anlamlı düzeyde farklılık varken (p=0.028), bedensel hastalık açısından anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (p=0.430). Sigara kullanma alışkanlıkları karşılaştırıldığında; DEHB'li hastalarında annelerin 13'ünün (%32.5); kontrol grubunda ise annelerin 2'sinin (%5.1) sigara kullandığı ve iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0.002). DEHB'li hastaların 7'sinin (%17.5) anneleri gebelik süresince bazı tıbbi sorunlar yaşadıklarını bildirmiştir; kontrol grubunun annelerinde ise bu sayı 3 (%7.7) idi (p=0.190).

Kontrol grubunun babalarının eğitim seviyesi, DEHB'li grubun babalarına göre daha düşük eğitim seviyesine sahipti (p=0.002). DEHB'li hastaların babalarında psikiyatrik hastalık oranı %10 (n=4) iken, kontrol grubundaki babalarda psikiyatrik hastalık oranı %2.6 (n=1) idi, iki grup arasında psikiyatrik hastalık açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.175). Her iki grubun babalarının mesleği (p=0.293), sigara kullanma alışkanlığı (p=0.090) ve bedensel hastalık (p=0.317) bulunması durumları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmadaki anne ve babalara ait bilgiler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Anne ve Babalara Ait Bilgiler

		DEHB		Kontrol		p
		n	**%**	**n**	**%**	
Anne Eğitim Düzeyi	Okuryazar Değil	1	2.5	4	10.3	**0.009**
	İlkokul	13	32.5	16	41	
	Ortaokul	8	20	14	35.9	
	Lise	6	15	4	10.3	
	Üniversite	12	30	1	2.6	
Anne Mesleği	Ev Hanımı	29	72.5	36	92.3	**0.021**
	Çalışan	11	27.5	3	7.7	
Annede Pskiyatrik Hastalık	Var	7	17.5	1	2.6	**0.028**
	Yok	33	82.5	38	97.4	
Annede Bedensel Hastalık	Var	3	7.5	5	12.8	0.43
	Yok	37	92.5	34	87.2	
Anne Sigara Kullanımı	Var	13	32.5	2	5.1	**0.002**
	Yok	27	67.5	37	94.9	
Annede Gebelik Sırasında Hastalık Öyküsü	Var	7	17.5	3	7.7	0.19
	Yok	33	82.5	36	92.3	
Baba Eğitim Düzeyi	İlkokul	5	12.5	11	28.2	**0.002**
	Ortaokul	2	5	9	23.1	
	Lise	16	40	15	38.5	
	Üniversite	17	42.5	4	10.3	
Baba Mesleği	İşsiz	1	2.5	3	7.7	0.293
	Çalışan	39	97.5	36	92.3	
Babada Pskiyatrik Hastalık	Var	4	10	1	2.6	0.175
	Yok	36	90	38	97.4	
Babada Bedensel Hastalık	Var	3	7.5	1	2.6	0.317
	Yok	37	92.5	38	97.4	
Baba Sigara Kullanımı	Var	23	57.5	15	38.5	0.09
	Yok	17	42.5	24	61.5	
Pearson Ki-kare Test						

Çalışmada bulunan ailelerin %74.7'ü çekirdek aile, %25.3'ü ise geniş aile olarak yaşıyordu ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.332). Her iki grup arasında ebeveyn birlikteliği açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0.665). Hasta grubunun %75'i (n=30) il merkezinde, %8'i (n=1) köyde yaşarken; kontrol grubunun %66.7'si (n=26) il merkezinde, %20.5'i (n=8) köyde yaşamaktaydı. Yerleşim yerleri

açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p=0.032).

Gruplar ailede psikiyatrik öykü olup olamamasına göre karşılaştırıldığında, DEHB grubunda 9 (%22.5), kontrol grubunda ise 2 (%5.1) bireyin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu öğrenildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.026). Ayrıca DEHB'li grupta aile içi çatışma problemi de, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.004). Her iki grup arasında gebeliğin planlı olup olmaması ve istenen gebelik olup olmaması ile ilgili anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.747 ve p=0.970). Çalışmaya alınan ailelere ait bilgiler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Ailelere Ait Bilgiler

		DEHB		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Aile Tipi	**Çekirdek aile**	28	70	31	79.5	0.332
	Geniş Aile	12	30	8	20.5	
Ebeveyn Birlikteliği	**Boşanmış**	3	7.5	2	5.1	0.665
	Evli	37	92.5	37	94.9	
	Ebeveyenlerden Biri Vefat Etmiş	0	0	0	0	
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	**Var**	9	22.5	2	5.1	**0.026**
	Yok	31	77.5	37	94.9	
Aile İçi Sorun	**Az**	4	10	13	33.3	**0.004**
	Her Evde Olduğu Kadar	30	75	26	66.7	
	Çok	6	15	0	0	
İkamet Yeri	**İl Merkezi**	30	75	26	66.7	**0.032**
	İlçe	9	22.5	5	12.8	
	Köy	1	8	8	20.5	
Planlı Pebelik	**Evet**	30	75	28	71.8	0.747
	Hayır	10	25	11	28.2	
İstenen Gebelik	**Evet**	36	90	35	89.7	0.97
	Hayır	4	10	4	10.3	
Pearson Ki-kare Test						

CADÖ-YK ölçeği toplam ve alt ölçek puan ortalamaları DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

GGA ölçeğinin Akran Sorunları ve Sosyal Davranış alt ölçek puanlarında her iki grup arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, DEHB grubunda, GGA'nin Duygusal Sorunlar, Davranışsal Sorunlar, DE/HA ve toplam güçlük puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. DEHB ve kontrol grubunun klinik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. DEHB ve Kontrol Gruplarının Klinik Özellikleri

	DEHB		Kontrol		p
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	
CADÖ-YK					
Toplam	48.1	14.17	11.7	6.2	**0.000**
KOKG	8.7	4.4	3.2	2.3	**0.000**
Bilişsel problemler / Dikkatsizlik	12.4	3.4	2.2	1.7	**0.000**
Hiperkativite	9	4.8	2.1	1.7	**0.000**
DEHB İndeksi	23.2	6.1	4.9	3.3	**0.007**
GGA					
Toplam	15.9	5.2	6.2	3.2	**0.000**
Duygusal Sorunlar	3.3	2.64	1.6	1.4	**0.000**
Davranışsal Sorunlar	2.8	1.8	1.1	0.9	**0.000**
DE/HA	7.3	1.9	1.7	1.2	**0.001**
Akran Sorunları	2.5	1.3	1.6	1	0.181
Sosyal Davranış	7.9	1.6	8.3	1.6	0.935

t-test. DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, CADÖ-YK: Conners Aile Derecelendirme Ölçeği , KOKG: Karşıt olma karşı gelme, GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi, DE/HA: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite, ss: standart sapma.

Serum zonulin düzeyi DEHB grubunda 37.1±28.2 ng/ml ve kontrol grubunda 8.1±4.5 ng/ml olarak, serum okludin düzeyleri DEHB grubunda 2.4±1.6 ng/ml ve kontrol grubunda 0.6±0.4 ng/ml olarak saptandı. Her iki grubun serum zonulin ve okludin ortalama değerleri karşılaştırıldığında serum zonulin değerleri (p= 0.000) ve serum okludin değerleri (p= 0.000) DEHB grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum Zonulin ve Okludin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	DEHB		Kontrol		p
	Ortalama	**ss**	**Ortalama**	**ss**	
Zonulin *(ng/ml)*	37.16	28.25	8.17	4.55	**0.000**
Okludin *(ng/ml)*	2.42	1.62	0.61	0.47	**0.000**
T-test					

DEHB grubunda yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI ve CADÖ-YK ve GGA ölçek puanları ile zonulin ve okludin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi ve serum zonulin düzeyleri ile cinsiyet (Spearman korelasyon: r= 0.382, p=0.015), kilo (Spearman korelasyon: r= 0.450, p=0.004) ve BMI (Spearman korelasyon: r= 0.361, p=0.022) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Serum zonulin düzeyi ile yaş, boy ve ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Serum okludin düzeyi ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI ve CADÖ-YK ve GGA ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. DEHB Grubunda Zonulin Ve Okludin Düzeyleri İle Klinik Özelliklerin Korelasyonu

		Yaş	**Boy**	**Kilo**	**BMI**	**Cinsiyet**
Zonulin (ng/ml)	**r**	0.03	0.209	**0.45**	**0.361**	**0.382**
	p	0.855	0.197	**0.004**	**0.022**	**0.015**
Okludin (ng/ml)	**r**	0.051	0.024	0.057	-0.013	0.221
	p	0.756	0.884	0.725	0.936	0.17
(r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi)						

DEHB grubundaki erkeklerin, serum zonulin değerleri 30.5±26.2 ng/ml, kontrol grubundaki erkeklerin ise serum zonulin değerleri ise 7.9±5.2 ng/ml idi. Erkek bireylerde serum okludin değerleri ise DEHB grubunda 2.2±1.5 ng/ml, kontrol grubunda 0,6±0.5 ng/ml idi. Kızlarda bakılan serum zonulin değerleri DEHB grubunda 54.4±26.8 ng/ml ve kontrol grubunda 8.6±2.7 ng/ml; serum okludin

düzeyleri ise DEHB grubunda 3±1.6 ng/ml ve kontrol grubunda 0.5±0.3 ng/ml olduğu görüldü.

DEHB grubunda kızlarda serum zonulin değerleri erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.015), ancak serum okludin düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu (p= 0.170). Kontrol grubunda serum zonulin ve serum okludin düzeyleri, cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık göstermiyordu (p= 0.602 ve p= 0.409) (Tablo 8, 9, 10, 11).

Tablo 8. DEHB Grubunda Cinsiyete Göre Zonulin Düzeyleri

Cinsiyet	**Zonulin düzeyi ng/ml**		**p**
	Ortalama	**ss**	
Erkek (n=29)	30.5	26.2	**0.015**
Kız (n=11)	54.4	26.8	
T-test			

Tablo 9. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Zonulin Düzeyleri

Cinsiyet	**Zonulin düzeyi ng/ml**		**p**
	Ortalama	**ss**	
Erkek (n=27)	7.9	5.2	0.602
Kız (n=12)	8.6	2.7	
T-test			

Tablo 10. DEHB Grubunda Cinsiyete Göre Okludin Düzeyleri

Cinsiyet	**Okludin düzeyi ng/ml**		**p**
	Ortalama	**ss**	
Erkek (n=29)	2.2	1.5	0.170
Kız (n=11)	3	1.6	
T-test			

Tablo 11. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Okludin Düzeyleri

Cinsiyet	Okludin düzeyi ng/ml		p
	Ortalama	ss	
Erkek (n=27)	0.6	0.5	0.409
Kız (n=12)	0.5	0.3	
T-test			

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 6-12 yaş aralığındaki DEHB tanısı olan 40 hasta ve aynı yaş aralığındaki 39 sağlıklı çocuk dahil edildi. Her iki grup arasında sosyodemografik veriler, klinik özellikler ve serum zonulin ve okludin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Çalışmada bulunan çocukların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, doğum şekli açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta ve kontrol gruplarında erkek/kız oranı literatür bilgisi ile uyumlu olarak 2-5 arasındaydı [29]. Ebeveynlere ait yaş, fiziksel hastalık, aile tipi (geniş, çekirdek aile), ebeveyn birlikteliği (boşanma, vefat vs.) gibi özellikler açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Yapılan bazı çalışmalarda, parçalanmış veya kaotik aile yapısının [40], erken doğum, doğum komplikasyonları ve neonatal komplikasyonların [42] DEHB tanısı olan hastalarda, kontrollere göre daha fazla oranda olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DEHB grubundaki hastalarda, aile içi çatışma, erken doğum öyküsü, doğumda sorun yaşama öyküsü kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti.

Literatür incelendiğinde DEHB tanısı olan çocukların dikkat eksikliği ve hiperaktivite bulguları nedeniyle sosyal hayatları, okul başarıları ve arkadaş ilişkileri ciddi şekilde etkilendiği bildirilmektedir. Çalışmamızda DEHB grubundaki bireylerin, arkadaş ilişkileri ve okul başarıları kontrol grubuna kıyasla daha kötü bulundu, bu durum literatür ile uyumlu idi [17].

Çalışmamızda, DEHB grubundaki hastaların, anne ve babalarının eğitim düzeyi, kontrol grubundaki bireylerin anne ve babalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek düzeyde idi. Bu farklılık literatür ile uyumluluk göstermektedir [169]. Çalışmamızda, DEHB grubundaki bireylerin annelerinde psikiyatrik hastalık görülme sıklığı kontrol grubundaki bireylerin annelerinden daha yüksekti. Aynı zamanda DEHB grubundaki bireylerin ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunma durumu kontrol grubundaki bireylere kıyasla daha yüksekti. Bu durumun, ailesinde psikopatoloji öyküsü olan çocukların genetik açıdan psikopatolojiye daha yatkın olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü [170].

DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinde, sigara kullanım sıklığının artmış olduğu belirtilmektedir [171]. Bizim çalışmamızda da DEHB grubundaki bireylerin annelerinde sigara kullanma alışkanlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır.

DEHB tanısı olan çocuk ve ergenler ve yaş ve cinsiyet bakımından eşlenmiş olan sağlıklı grup serum zonulin ve okludin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum zonulin ve serum okludin düzeyleri DEHB grubunda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde serum zonulin ve okludin düzeylerinin davranışsal semptomlarla ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

DEHB, temel olarak dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları ile karakterizedir ve hastalar arasında bu semptom şiddeti açısından farklılıklar mevcuttur. Bozukluğun birincil semptomlarına ek olarak, DEHB olan çocuklar sıklıkla duygusal ve davranışsal sorunlar yaşar, bu durumları yanlış yorumlar ve uygunsuz şekilde yanıt verirler [1]. DEHB'nin oluşumunda rolü olan çevresel faktörler arasında, inflamasyon dahil olmak üzere gastrointestinal sistem (GIS) işlevindeki anormallikler bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliğin de DEHB etiyolojisine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [3]. GIS bariyerinin ve kan-beyin bariyerinin artmış geçirgenliğinin, bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemini (SSS) etkileyebileceği mekanizmalardan biri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [4].

GIS vücut ve dış ortam arasında önemli bir bariyer fonksiyonuna sahiptir, bazı antijenlerin vücut içerisine geçişinde ve immün yanıt gelişmesinde önemli bir rolü vardır. Son zamanlarda, bağırsak bariyerinin bozulması sonucu bağırsak geçirgenliğindeki artışın ve buna bağlı olarak meydana gelen anormal immün yanıtların; tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, bazı malignite türleri, OSB, şizofreni gibi hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülnüştür [111, 172, 173].

Bağırsak bariyeri geçirgenliğinin daha çok bağırsak epiteli yapısında bulunan sıkı bileşkeler ile düzenlendiği ve sıkı bileşkelerin fonksiyonunun düzenlenmesinde de zonulin olarak bilinen bir proteinin rolünün önemli olduğu bilinmektedir. Zonulin, hem kan-beyin hem de bağırsak-kan bariyerlerinde geçirgenliği düzenleyen birincil

modülatör gibi görünmektedir ve bağırsak geçirgenliğinin klinik bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [97].

Yazın incelendiğinde; ilk olarak 1969 yılında Dohan ve ark. şizofreni ile beyin-bağırsak ekseni arasındaki ilişki üzerinde durmuştur [174]. Goodwin ve arkadaşları malabsorbsiyon ve serebral disfonksiyonu olan OSB hastalarında, beyin-bağırsak ilişkisinden bahsetmişlerdir [175].

2006 yılında Maryland üniversitesinde yapılan bir araştırmada, tip 1 DM'li hastaların serum zonulin düzeylerinin, akrabalarının ve kontrol grubunun serum zonulin düzeylerine kıyasla belirgin yüksek olduğu bulunmuştur. Tüm bireylere, laktuloz/mannitol testi yapılmış, tip1 DM'li hastalar ve 1. derece akrabalarında, kontrol grubuna kıyasla bağırsak geçirgenliğinin artmış olduğu ve bu artışın serum zonulin düzeylerindeki artış ile pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır [176].

Bağırsak geçirgenliğindeki artış ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki son zamanlarda sıkça araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak, çeşitli psikiyatrik bozuklukların serum zonulin düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Esnafoğlu ve ark tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada, 32 OSB tanılı hasta ve 33 sağlıklı kontrolün serum zonulin düzeylerini karşılaştırılmış; OSB grubundakilerin zonulin düzeyleri, sağlıklı grubun zonulin düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum zonulin düzeylerinin, otistik bulgu şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [111].

Özyurt ve arkadaşları tarafından yapılan, DEHB tanılı çocuklarda zonulin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; DEHB tanısı olan çocukların sağlıklı çocuklara göre önemli ölçüde artmış zonulin düzeylerine sahip olduğunu, hiperaktif / dürtüsel alt tipte olan çocukların diğer alt tiplere göre zonülin düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğu, DEHB semptomlarının ve sosyal iletişim sorunlarının zonulin düzeyleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır [6].

Esnafoğlu ve ark. ve Özyurt ve ark.'nın yaptığı bu araştırmalarda OSB ve DEHB etiyolojisinde geçirgen bağırsak sendromunun rol oynayabileceğini, OSB ve DEHB tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanan serum

zonulin düzeylerinin artmış bağırsak geçirgenliğinin bir biyo-belirteci olduğunu öne sürmüşlerdir.

Karagözlü ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada, OSB tanısı olan çocuklarda serum zonulin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada OSB ve kontrol grupları arasında serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [177]. 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada da DEHB ve kontrol grupları arasında serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [178].

Bizim çalışmamızda DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla serum zonulin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. DEHB grubunda CADÖ-YK ve GGA ölçek puanları ile serum zonulin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi ve serum zonulin düzeyleri ile CADÖ-YK ve GGA toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgular ışığında DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde, semptom şiddeti ve davranışsal belirtiler ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

DEHB grubunda yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI ile serum zonulin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi ve serum zonulin düzeyleri ile cinsiyet, kilo ve BMI arasında anlamlı yönde pozitif bir korelasyon vardı. Obezitenin zonulin ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, obezlerde zonulin düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu ve BMI ile aralarında pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir [108]. Tip 2 DM, bozulmuş glikoz intoleransı ve sağlıklı konroel gruplarının incelendiği bir çalışmada, serum zonulin düzeyleri ile BMI ilişkisi araştırılmış ve aralarında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır [179]. Esnafoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da OSB tanılı hasta grubunda BMI ve zonulin düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir [111]. 2017 yılında Şahbazoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ülseratif Kolit hastalarında BMI ile zonulin seviyeleri arasında da benzer bir ilişki olduğu saptanmıştır [180]. Çalışmamıza obezite problemi olan bir hasta dahil edilmemekle birlikte, literatürle uyumlu bir şekilde DEHB grubunda serum zonulin seviyelerinin BMI ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır.

DEHB grubundaki kızlarda serum zonulin düzeyi, erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. DEHB grubunda serum zonulin düzeyleri ile yaş ve boy değerleri arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışmaya katılan tüm bireyler total olarak değerlendirildiğinde, serum zonulin düzeyi ile; boy, kilo ve cinsiyet açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bazı çalışmalarda serum zonulin düzeylerii değişik hastalıklarda çalışılmış ve serum zonulin düzeyi ile cinsiyet ve yaş arasında ilişki olmadığı saptanmıştır [111, 179]. DEHB ve sağlıklı grup arasındaki serum zonulin değerlerinin farklılığının DEHB tanısı ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Bağırsak geçirgenliğindeki artışı gösteren önemli bir biyo belirteç olan zonulin yüksekliği, DEHB hastalığının etyopatogenezinde artmış bağırsak geçirgenliğinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Hayvanlarda sentetik zonulin inhibitörü olan Larazotid asetat kullanılarak tip 1 DM ve çölyak hastalığının erken dönemde önlenebileceğine ya da belirtilerinin hafifletilebileceğine yönelik gözlemlerin yapılmış olması, zonulin inhibisyonu ile gelecekte tip 1 DM tanılı hastaların rezidüel beta hücresi fonksiyonlarını koruma olanağı sağlayan, çölyak hastaları için de glutensiz diyetlere alternatif olabilecek potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği ileri sürülmektedir [181]. 2018'de Severance ve arkadaşları tarafından şizofrenide otoimmün fenotipler ve yeni tedavi hedefleri hakkında yazılan bir makalede zonulin inhibitörü olan larazotid asetatın şizofreni hastalarında yeni bir tedavi ajanı olabileceğinden bahsedilmiştir [182].

Zonulin ile ilgili daha geniş örneklem sayılı yeni çalışmaların yapılması ile literatürde bulunan bu tutarsız sonuçların giderilmesi mümkün olacaktır. DEHB ve zonulin düzeylerinin araştırıldığı araştırmaların artması ile larazotide asetat gibi zonulin inhibitörlerinin DEHB tedavisindeki yerinin araştırılmasının da gündeme gelebileceği düşünülmektedir [183].

Nöro-inflamatuar hastalıkların etyolojisinde bağırsak-beyin aksının rolü üzerinde de durulmaktadır [97]. 2018 yılında Rahman ve arkadaşlarının MS hastaları ile yaptıkları bir araştırmada artmış zonulin ile birlikte bağırsak geçirgenliğinde artış nedeniyle IFN-γ, IL-17A ile birlikte kan-beyin bariyerinde bulunan okludin, claudin-5 ve ZO-1 lokalizasyonunda değişiklik sonucunda kan-beyin bariyerinde geçirgenlik artışı olduğunu saptamıştır [184].

Yapılan araştırmalar patolojik kan-beyin bariyeri yıkımının; beyin travması, akut ve kronik serebral iskemi, beyin tümörleri, multipl skleroz, epilepsi ve demans dahil olmak üzere birçok hastalıkla yakından ilişkili olduğunu saptamıştır [185].

Sıkı bağlantılar (TJ), kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü korumada önemli bir rol alır. Sıkı bağlantılardaki yapısal değişiklikler kan-beyin bariyeri hasarına yol açarak damar geçirgenliğini arttırıp toksik maddelerin beyne akmasına ve beyin hasarına katkıda bulunmasına yol açar [186].

Okludin sıkı bağlantıların yapısında bulunan bir integral proteindir ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Birçok çalışma, okludinin yapısındaki bozulmanın veya anormal okludinin, çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarında, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığını, özellikle iskemik inmede, beynin stabilitesini ve normal işlevini bozduğunu göstermiştir [187].

Bilimsel yazın incelendiğinde serum okludin düzeyi ile DEHB hastaları ve davranışsal semptomlar ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamıştır. Bu açıdan çalışmamız bu konuda yapılan ilk araştırma özelliği taşımaktadır. Okludin ile ilgili yapılmış olan diğer çalışmalar incelenmiştir.

Hayvan depresyon modelleri, kan-beyin bariyerinin depresyondaki rolü hakkında fikir vermiştir. Stresin ile ortaya çıkarılan bir depresyon modelinde; stresin, claudin-5 ve okludin ekspresyonunun azalması ve nörovasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [188]. Benzer şekilde kan-beyin bariyerinin, intravenöz olarak enjekte edilen izleyici maddelere olan geçirgenliğinde stres nedeniyle artışlar olduğu görülmüştür [189].

Kan-beyin bariyeri ile inme arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, iskemik inme bulunan hayvanların kan oklüdin düzeyinin iskemik inme başlangıcından 4.5 saat sonra keskin bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile, serum okludin düzeyinin, iskemik inme sonrası erken dönemde kan-beyin bariyeri hasarını değerlendirmek için klinik olarak uygun bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir [190]. Daha da önemlisi, kan oklüdin düzeyinin yüksek özgüllük ve

duyarlılıkla kan-beyin bariyeri hasarını yansıttığı, ileri düzeyde invaziv girişimlere gerek kalmadan kan okludin düzeyinin ölçülmesi ile gelecekte klinik tanıda kullanılma potansiyelinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir [191].

Bir başka çalışmada hayvan deneylerinde, serebral iskeminin, beyin dokusunda matrix metalloproteinazların (MMP-2 ve MMP-9) aktivasyonu ile okludin degresdasyonuna ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açtığı bildirilmiştir [192].

Beyin tümörü bulunan hastalarda perioperatif beyin ödemi ile serum okludin düzeylerinin ilişkisini araştıran bir çalışmada, beyin tümörü olan hastalarda hem ameliyattan önce hem de ameliyattan sonra serum okludin seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, beyin tümörü olan hastalarda kan-beyin bariyerinde meydana gelen hasarın, bozulmuş okludin fragmanlarının kana salınmasına neden olduğu ve bu şekilde serum okludin seviyelerinde artışa yol açtığı yönünde ileri sürülmüştür. Aynı zamanda beyin ödemi ile serum okludin seviyesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Serum okludin düzeyinin potansiyel olarak beyin tümörlü hastalarda perioperatif serebral ödem için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir [193].

Bizim araştırmamızda serum okludin düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre DEHB grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. DEHB grubunda serum okludin düzeyi ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI ve CADÖ-YK ve GGA ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında serum okludin düzeyinin, DEHB tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmasının göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünülmüş olup DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde, serum okludin düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti ve davranışsal semptomlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

İleride planlanacak olan çalışmalar ile, okludin'in DEHB'nin etyolojisindeki rolünü ve altta yatan mekanizmaları aydınlatabileceği ve hastalığın tanısında, takibinde ve tedavisinde yeni seçenekler sunacağı düşünülmektedir. Bu bilgiler göz önüne alındığında kan-beyin bariyerindeki bozulmanın DEHB'nin etyolojisinde önemli bir

faktör olabileceği ve kan-beyin bariyeri üzerinden yapılabilecek müdahalelerin bu hastalığın tedavisi için yeni fırsatlar sunabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma örneklemimizin küçük olması, DEHB'li çocuk ve ergenlerin alt gruplara ayrılmaması, çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, örneklemin sadece üniversite hastanesine başvuran bireylerden oluşması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak yer almaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DEHB'nin etiyolojisinde birçok faktörün etkili olabileceği ifade edilmekle birlikte henüz bu bozukluğun etiyolojisi tam olarak tespit edilememiştir. Bu çalışmada DEHB'nin etiyolojisinde bağırsak geçirgenliği ve kan beyin bariyeri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda DEHB tanılı bireyler ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin serum zonulin ve okludin düzeyleri ölçülmüş ve bu biyobelirteçlerin davranışsal semptomlarla ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamız literatürde DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde, okludin düzeylerini inceleyen ve zonulin ve okludin düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda DEHB tanılı grupta serum zonulin ve okludin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak serum zonulin ve okludin düzeyleri ile DEHB grubundaki çocuk ve ergenlerin, semptom şiddeti ve davranışsal septomları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cinsiyetler açısından incelendiğinde, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde, serum zonulin düzeylerinin kızlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular bağırsak geçirgenliğinde, kan-beyin bariyerinde ve beyin-bağırsak aksındaki bozulmaların DEHB etyopatogenezinde rol alabileceğine ışık tutmakla birlikte, zonulin ve okludin'in DEHB tanılı çocuklar için nörobiyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmaların, zonulin ve okludin ile DEHB arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Swanson, J.M., et al., *Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder.* Lancet, 1998. **351**(9100): p. 429-33.
2. Nigg, J.T., et al., *Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2012. **51**(1): p. 86-97.e8.
3. Cryan, J.F. and T.G. Dinan, *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour.* Nature Reviews Neuroscience, 2012. **13**(10): p. 701-712.
4. Cenit, M.C., et al., *Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017. **26**(9): p. 1081-1092.
5. Banks, W.A. and M.A. Erickson, *The blood-brain barrier and immune function and dysfunction.* Neurobiol Dis, 2010. **37**(1): p. 26-32.
6. Özyurt, G., et al., *Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder.* Comprehensive psychiatry, 2018. **87**: p. 138-142.
7. Nitta, T., et al., *Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice.* J Cell Biol, 2003. **161**(3): p. 653-60.
8. Wolburg, H. and A. Lippoldt, *Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation.* Vascul Pharmacol, 2002. **38**(6): p. 323-37.
9. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. 2013: Washington DC.
10. Mukaddes, N.M., *Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar*. 2015: Nobel Tıp Yayınevi.
11. Gillberg, C., *ADHD And Its Many Associated Problems*. 2014: Oxford University Press.
12. Stubbe, D.E., *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Overview: Historical Perspective, Current Controversies, and Future Directions.* Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 2000. **9**(3): p. 469-479.
13. Organization, W.H., *Mental disorders: glossary and guide to their classification in accordance with the ninth revision of the International Classification of Diseases*. 1978: World Health Organization.
14. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II*. 1968: American Psychiatric Association.
15. DSM-3, A.P.A., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Third Edition ed. 1980, Washington DC: American Psychiatric Association.
16. Birliği, D.-A.P., *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. 4 ed. 1994, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
17. Tuğlu, C. and Ö.Ö. Şahin, *Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve klinik özellikler.* Psikiyatride güncel yaklaşımlar, 2010. **2**(1): p. 75-116.
18. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.* Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-8.
19. Willcutt, E.G., *The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review.* Neurotherapeutics, 2012. **9**(3): p. 490-9.

20. Ercan, E.S., et al., *Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2013. **7**(1): p. 30.
21. Barbaresi, W.J., et al., *How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2002. **156**(3): p. 217-24.
22. Doyle, B.B., *Understanding and treating adults with attention deficit hyperactivity disorder*. 2007: American Psychiatric Pub.
23. Tahiroglu, A.Y., et al., *Dikkat eksikligi hiperaktivite bozuklugu: Alt tipleri*/Attention deficit hyperactivity disorder: Sub-types.* Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2005. **6**(1): p. 5.
24. Skounti, M., A. Philalithis, and E. Galanakis, *Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide.* Eur J Pediatr, 2007. **166**(2): p. 117-23.
25. Faraone, S.V., et al., *Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis.* MedGenMed, 2006. **8**(4): p. 4.
26. Biederman, J., et al., *High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study.* Am J Psychiatry, 1995. **152**(3): p. 431-5.
27. Faraone, S.V., et al., *Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1313-23.
28. Hebebrand, J., et al., *A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs.* Mol Psychiatry, 2006. **11**(2): p. 196-205.
29. Spencer, T.J., J. Biederman, and E. Mick, *Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology.* Ambul Pediatr, 2007. **7**(1 Suppl): p. 73-81.
30. Stahl, S.M., *Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(3): p. 230-1.
31. Pliszka, S.R., *The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1385-90.
32. Raskin, L.A., et al., *Neurochemical correlates of attention deficit disorder.* Pediatr Clin North Am, 1984. **31**(2): p. 387-96.
33. Wilens, T.E., S.V. Faraone, and J. Biederman, *Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults.* Jama, 2004. **292**(5): p. 619-23.
34. Castellanos, F.X. and R. Tannock, *Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes.* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 617-28.
35. van Ewijk, H., et al., *Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis.* Neurosci Biobehav Rev, 2012. **36**(4): p. 1093-106.
36. Hart, H., et al., *Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects.* JAMA Psychiatry, 2013. **70**(2): p. 185-98.
37. Richer, L.P., M.I. Shevell, and B.R. Rosenblatt, *Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder.* Pediatr Neurol, 2002. **26**(2): p. 125-9.
38. Dunn, D.W., et al., *ADHD and epilepsy in childhood.* Dev Med Child Neurol, 2003. **45**(1): p. 50-4.
39. Willcutt, E.G., et al., *Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1336-46.

40. Szatmari, P., et al., *Psychiatric disorders at five years among children with birthweights less than 1000g: a regional perspective.* Developmental medicine and child neurology, 1990. **32**(11): p. 954-962.
41. Gurevitz, M., et al., *Early markers in infants and toddlers for development of ADHD.* J Atten Disord, 2014. **18**(1): p. 14-22.
42. Galéra, C., et al., *Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years.* Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(12): p. 1267-75.
43. McLaughlin, K.A., et al., *Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder.* Biol Psychiatry, 2014. **76**(8): p. 629-38.
44. Schlotz, W., et al., *Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring.* J Child Psychol Psychiatry, 2010. **51**(5): p. 594-602.
45. Froehlich, T.E., et al., *Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder.* Curr Psychiatry Rep, 2011. **13**(5): p. 333-44.
46. Boris, M. and F.S. Mandel, *Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children.* Ann Allergy, 1994. **72**(5): p. 462-8.
47. Kanarek, R.B., *Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children?* Nutr Rev, 1994. **52**(5): p. 173-5.
48. Minder, B., et al., *Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren.* J Learn Disabil, 1994. **27**(6): p. 393-9.
49. Wolraich, M.L., et al., *Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children.* N Engl J Med, 1994. **330**(5): p. 301-7.
50. Doğangün, B. and M. Yavuz, *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu.* Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi, 2011. **46**.
51. Martin, A., F.R. Volkmar, and M. Lewis, *Lewis's child and adolescent psychiatry : a comprehensive textbook*. 2007, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
52. ERCAN, E.S., *Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu*. 2010: Dönence Basım ve Yayın Hizmetleri.
53. Barkley, R.A., *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 2014: Guilford Publications.
54. Schaughency, E.A. and J. Rothlind, *Assessment and classification of attention deficit hyperactive disorders.* School Psychology Review, 1991. **20**(2): p. 187-202.
55. Mitsis, E.M., et al., *Parent-teacher concordance for DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder in a clinic-referred sample.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000. **39**(3): p. 308-13.
56. Owens, J.S. and B. Hoza, *The role of inattention and hyperactivity/impulsivity in the positive illusory bias.* Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2003. **71**(4): p. 680.
57. Chronis-Tuscano, A., et al., *Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.* Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(10): p. 1044-51.
58. Molina, B.S. and W.E. Pelham, Jr., *Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD.* J Abnorm Psychol, 2003. **112**(3): p. 497-507.
59. Montiel-Nava, C., et al., *Estimaciones de la prevalencia del trastorno por déficit de atención-hiperactividad en niños marabinos [Estimations of the prevalence of*

attention deficit hyperactivity disorder in Marabino children]. Revista de Neurología, 2002. **35**(11).
60. Hurtig, T., et al., *ADHD symptoms and subtypes: relationship between childhood and adolescent symptoms.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(12): p. 1605-13.
61. Montiel, C., et al., *Prevalence rates of attention deficit/hyperactivity disorder in a school sample of Venezuelan children.* Child psychiatry and human development, 2008. **39**(3): p. 311-322.
62. Nolan, E.E., K.D. Gadow, and J. Sprafkin, *Teacher reports of DSM-IV ADHD, ODD, and CD symptoms in schoolchildren.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(2): p. 241-9.
63. Smalley, S.L., et al., *Prevalence and psychiatric comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder in an adolescent Finnish population.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(12): p. 1575-83.
64. Şenol, S., *Dikkat eksikliği yıkıcı davranış bozukluklarının klinik özellikleri, aynı grup ve diğer DSM-IV tanılarıyla birliktelikleri, risklerin ve tedavi eğiliminin belirlenmesi.* Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Gazi Universitesi, Ankara, 1997.
65. Aktepe, E. *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanisi Konan Çocuk ve Ergenlerde Eş Tanilar ve Sosyodemografik Özellikleŕ*. in *Yeni Symposium*. 2011.
66. AYSEV, A. and P. ÖNER, *Çocuklukta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı almış olguların ergen görünümleri: Kesitsel bir çalışma.* Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2001. **8**(3): p. 127-131.
67. Cumyn, L., L. French, and L. Hechtman, *Comorbidity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder.* Can J Psychiatry, 2009. **54**(10): p. 673-83.
68. Biederman, J., et al., *New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47**(4): p. 426-434.
69. Connor, D.F., et al., *Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003. **42**(2): p. 193-200.
70. Del'Homme, M., et al., *Familial association and frequency of learning disabilities in ADHD sibling pair families.* J Abnorm Child Psychol, 2007. **35**(1): p. 55-62.
71. Sukhodolsky, D.G., et al., *Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003. **42**(1): p. 98-105.
72. Erdal Işık, Y.I.T., *Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları*. 2006, İstanbul: Lundbeck İlaç.
73. Biederman, J., et al., *Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study.* Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 71-8.
74. Philipsen, A., B. Hesslinger, and L. Tebartz van Elst, *Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood: diagnosis, etiology and therapy.* Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(17): p. 311-7.
75. Rooney, M., A. Chronis-Tuscano, and Y. Yoon, *Substance use in college students with ADHD.* J Atten Disord, 2012. **16**(3): p. 221-34.
76. Milberger, S., et al., *ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(1): p. 37-44.
77. Kooij, J.J., et al., *Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD.* J Atten Disord, 2012. **16**(5 Suppl): p. 3s-19s.
78. Baumeister, A.A., et al., *The early history of the neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder.* J Hist Neurosci, 2012. **21**(3): p. 263-79.

79. Findling, R.L., *Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review.* Clin Ther, 2008. **30**(5): p. 942-57.
80. Sibley, M.H., et al., *Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature.* Clin Psychol Rev, 2014. **34**(3): p. 218-32.
81. Arnsten, A.F. and B.M. Li, *Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1377-84.
82. Assimakopoulos, S.F., et al., *The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease.* Gastroenterology Res, 2018. **11**(4): p. 261-263.
83. König, J., et al., *Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease.* Clin Transl Gastroenterol, 2016. **7**(10): p. e196.
84. Fasano, A. and T. Shea-Donohue, *Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005. **2**(9): p. 416-22.
85. Viggiano, D., et al., *Gut barrier in health and disease: focus on childhood.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(6): p. 1077-85.
86. Sommer, F. and F. Bäckhed, *The gut microbiota--masters of host development and physiology.* Nat Rev Microbiol, 2013. **11**(4): p. 227-38.
87. Ufnal, M. and K. Pham, *The gut-blood barrier permeability – A new marker in cardiovascular and metabolic diseases?* Medical Hypotheses, 2017. **98**: p. 35-37.
88. Singh, B., N. Qin, and G. Reid, *Microbiome Regulation of Autoimmune, Gut and Liver Associated Diseases.* Inflamm Allergy Drug Targets, 2015. **14**(2): p. 84-93.
89. Moens, E. and M. Veldhoen, *Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours.* Immunology, 2012. **135**(1): p. 1-8.
90. de Kort, S., D. Keszthelyi, and A.A. Masclee, *Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link?* Obes Rev, 2011. **12**(6): p. 449-58.
91. Sturgeon, C. and A. Fasano, *Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases.* Tissue Barriers, 2016. **4**(4): p. e1251384.
92. Camara-Lemarroy, C.R., et al., *The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics.* Brain, 2018. **141**(7): p. 1900-1916.
93. Suzuki, T., *Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions.* Cell Mol Life Sci, 2013. **70**(4): p. 631-59.
94. Fasano, A. and J.P. Nataro, *Intestinal epithelial tight junctions as targets for enteric bacteria-derived toxins.* Adv Drug Deliv Rev, 2004. **56**(6): p. 795-807.
95. Pearson, C., H.H. Uhlig, and F. Powrie, *Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut.* Trends Immunol, 2012. **33**(6): p. 289-96.
96. Constantinovits, M., et al., *Organizer and regulatory role of colonic isolated lymphoid follicles in inflammation.* Acta Physiol Hung, 2012. **99**(3): p. 344-52.
97. Fasano, A., *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer.* Physiol Rev, 2011. **91**(1): p. 151-75.
98. Fasano, A., et al., *Vibrio cholerae produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(12): p. 5242-6.
99. Fasano, A., *Intestinal zonulin: open sesame!* Gut, 2001. **49**(2): p. 159-62.
100. Fasano, A., et al., *The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway.* Gastroenterology, 1997. **112**(3): p. 839-46.

101. Fasano, A., et al., *Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro.* J Clin Invest, 1995. **96**(2): p. 710-20.
102. Fasano, A., *Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(10): p. 1096-100.
103. El Asmar, R., et al., *Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure.* Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1607-15.
104. Lammers, K.M., et al., *Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3.* Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 194-204.e3.
105. Fasano, A., *Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases.* Ann N Y Acad Sci, 2012. **1258**(1): p. 25-33.
106. Watts, T., et al., *Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(8): p. 2916-21.
107. Meddings, J.B., et al., *Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat.* Am J Physiol, 1999. **276**(4): p. G951-7.
108. Moreno-Navarrete, J.M., et al., *Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance.* PLoS One, 2012. **7**(5): p. e37160.
109. de Magistris, L., et al., *Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **51**(4): p. 418-24.
110. White, J.F., *Intestinal Pathophysiology in Autism.* Experimental Biology and Medicine, 2003. **228**(6): p. 639-649.
111. Esnafoglu, E., et al., *Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects.* The Journal of pediatrics, 2017. **188**: p. 240-244.
112. Fasano, A. and I. Hill, *Serum zonulin, gut permeability, and the pathogenesis of autism spectrum disorders: Cause, effect, or an epiphenomenon?* The Journal of pediatrics, 2017.
113. Heyman, M., *Gut barrier dysfunction in food allergy.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005. **17**(12): p. 1279-85.
114. Heyman, M. and J.F. Desjeux, *Cytokine-induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease.* Ann N Y Acad Sci, 2000. **915**: p. 304-11.
115. Abd El-Hamid, Z.B., et al., *Impact of allergy on children with attention deficit hyperactivity disorder.* Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2018. **50**(6): p. 262-267.
116. Suwan, P., D. Akaramethathip, and P. Noipayak, *Association between allergic sensitization and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).* Asian Pac J Allergy Immunol, 2011. **29**(1): p. 57-65.
117. Slykerman, R.F., et al., *Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age.* Psychopharmacology (Berl), 2019. **236**(5): p. 1573-1582.
118. Dong, X., *Current Strategies for Brain Drug Delivery.* Theranostics, 2018. **8**(6): p. 1481-1493.
119. Saunders, N.R., et al., *The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history.* Front Neurosci, 2014. **8**: p. 404.
120. Bentivoglio, M. and K. Kristensson, *Tryps and trips: cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier.* Trends Neurosci, 2014. **37**(6): p. 325-33.

121. Greene, C. and M. Campbell, *Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules.* Tissue Barriers, 2016. **4**(1): p. e1138017.
122. Guerra, M., J.L. Blázquez, and E.M. Rodríguez, *Blood-brain barrier and foetal-onset hydrocephalus, with a view on potential novel treatments beyond managing CSF flow.* Fluids Barriers CNS, 2017. **14**(1): p. 19.
123. Lochhead, J.J., et al., *Structure, Function, and Regulation of the Blood-Brain Barrier Tight Junction in Central Nervous System Disorders.* Front Physiol, 2020. **11**: p. 914.
124. Huber, J.D., R.D. Egleton, and T.P. Davis, *Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier.* Trends Neurosci, 2001. **24**(12): p. 719-25.
125. Saitou, M., et al., *Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands.* Mol Biol Cell, 2000. **11**(12): p. 4131-42.
126. Bellmann, C., et al., *Highly conserved cysteines are involved in the oligomerization of occludin-redox dependency of the second extracellular loop.* Antioxid Redox Signal, 2014. **20**(6): p. 855-67.
127. Wittchen, E.S., J. Haskins, and B.R. Stevenson, *Protein interactions at the tight junction. Actin has multiple binding partners, and ZO-1 forms independent complexes with ZO-2 and ZO-3.* J Biol Chem, 1999. **274**(49): p. 35179-85.
128. Feldman, G.J., J.M. Mullin, and M.P. Ryan, *Occludin: structure, function and regulation.* Advanced drug delivery reviews, 2005. **57**(6): p. 883-917.
129. Cummins, P.M., *Occludin: one protein, many forms.* Mol Cell Biol, 2012. **32**(2): p. 242-50.
130. Lacaz-Vieira, F., et al., *Small Synthetic Peptides Homologous to Segments of the First External Loop of Occludin Impair Tight Junction Resealing.* The Journal of Membrane Biology, 1999. **168**(3): p. 289-297.
131. Zetterberg, H., *Applying fluid biomarkers to Alzheimer's disease.* Am J Physiol Cell Physiol, 2017. **313**(1): p. C3-c10.
132. Zhao, Z., et al., *Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier.* Cell, 2015. **163**(5): p. 1064-1078.
133. Patel, J.P. and B.N. Frey, *Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder?* Neural Plast, 2015. **2015**: p. 708306.
134. Najjar, S., et al., *Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence.* J Neuroinflammation, 2013. **10**: p. 142.
135. Pollak, T.A., et al., *The blood-brain barrier in psychosis.* Lancet Psychiatry, 2018. **5**(1): p. 79-92.
136. Diaz Heijtz, R., et al., *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(7): p. 3047-52.
137. Winter, G., et al., *Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know.* Reviews in the Neurosciences, 2018. **29**(6): p. 629-643.
138. Bonaz, B., T. Bazin, and S. Pellissier, *The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis.* Front Neurosci, 2018. **12**: p. 49.
139. Keita, A.V. and J.D. Söderholm, *The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors.* Neurogastroenterol Motil, 2010. **22**(7): p. 718-33.
140. Dam, S.A., et al., *The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* Gastroenterol Clin North Am, 2019. **48**(3): p. 407-431.
141. Konsman, J.P., et al., *The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis.* Eur J Neurosci, 2000. **12**(12): p. 4434-46.

142. Mayer, E.A., K. Tillisch, and A. Gupta, *Gut/brain axis and the microbiota.* J Clin Invest, 2015. **125**(3): p. 926-38.
143. Wang, X., et al., *Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats.* World J Gastroenterol, 2002. **8**(3): p. 540-5.
144. Breit, S., et al., *Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders.* Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 44.
145. Rash, J.A. and A. Aguirre-Camacho, *Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review.* Atten Defic Hyperact Disord, 2012. **4**(4): p. 167-77.
146. Groves, D.A. and V.J. Brown, *Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects.* Neurosci Biobehav Rev, 2005. **29**(3): p. 493-500.
147. Sellaro, R., et al., *Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Enhances Post-error Slowing.* J Cogn Neurosci, 2015. **27**(11): p. 2126-32.
148. Schevernels, H., et al., *The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition.* Epilepsy & Behavior, 2016. **64**: p. 171-179.
149. McGough, J.J., et al., *Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2019. **58**(4): p. 403-411.e3.
150. Pliszka, S.R., J.T. McCracken, and J.W. Maas, *Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(3): p. 264-72.
151. Clarke, G., et al., *Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ.* Mol Endocrinol, 2014. **28**(8): p. 1221-38.
152. Asano, Y., et al., *Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012. **303**(11): p. G1288-95.
153. Aarts, E., et al., *Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation.* PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0183509.
154. Banerjee, E. and K. Nandagopal, *Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD?* Neurochem Int, 2015. **82**: p. 52-68.
155. Yano, J.M., et al., *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis.* Cell, 2015. **161**(2): p. 264-76.
156. Gao, J., et al., *Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism.* Front Cell Infect Microbiol, 2018. **8**: p. 13.
157. Schür, R.R., et al., *Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies.* Hum Brain Mapp, 2016. **37**(9): p. 3337-52.
158. Bravo, J.A., et al., *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(38): p. 16050-5.
159. Janik, R., et al., *Magnetic resonance spectroscopy reveals oral Lactobacillus promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate.* Neuroimage, 2016. **125**: p. 988-995.
160. Prehn-Kristensen, A., et al., *Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD.* PLoS One, 2018. **13**(7): p. e0200728.
161. Thaiss, C.A., et al., *The microbiome and innate immunity.* Nature, 2016. **535**(7610): p. 65-74.

162. Kelly, J.R., et al., *Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders.* Front Cell Neurosci, 2015. **9**: p. 392.
163. Wang, Y. and L.H. Kasper, *The role of microbiome in central nervous system disorders.* Brain Behav Immun, 2014. **38**: p. 1-12.
164. Hsiao, E.Y., et al., *Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders.* Cell, 2013. **155**(7): p. 1451-63.
165. Kealy, J., C. Greene, and M. Campbell, *Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders.* Neurosci Lett, 2020. **726**: p. 133664.
166. Braniste, V., et al., *The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice.* Sci Transl Med, 2014. **6**(263): p. 263ra158.
167. Kaner, S., S. Buyukozturk, and E. Iseri, *Conners parent rating scale-revised short: Turkish standardization study/Conners anababa dereceleme olcegi-yenilenmis kisa: Turkiye stardardizasyon calismasi.* Archives of Neuropsychiatry, 2013. **50**(2): p. 100-110.
168. Güvenir, T., et al., *Güçler ve güçlükler anketi'nin (gga) Türkçe uyarlamasinin psikometrik özellikleri.* Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health, 2008. **15**: p. 65-74.
169. Johnston, C. and E.J. Mash, *Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research.* Clin Child Fam Psychol Rev, 2001. **4**(3): p. 183-207.
170. Lovejoy, M.C., et al., *Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review.* Clin Psychol Rev, 2000. **20**(5): p. 561-92.
171. Biederman, J., et al., *Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(3): p. 343-51.
172. Nemani, K., et al., *Schizophrenia and the gut-brain axis.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015. **56**: p. 155-60.
173. Wen, L., et al., *Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes.* Nature, 2008. **455**(7216): p. 1109-13.
174. Dohan, F.C., et al., *Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet.* Br J Psychiatry, 1969. **115**(522): p. 595-6.
175. Goodwin, M.S., M.A. Cowen, and T.C. Goodwin, *Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children.* J Autism Child Schizophr, 1971. **1**(1): p. 48-62.
176. Sapone, A., et al., *Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives.* Diabetes, 2006. **55**(5): p. 1443-9.
177. *Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum zonulin düzeyinin değerlendirilmesi.*, in *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2017: ANKARA.
178. AVŞAR, D.P.A., D. IŞIK, and D.D.E. AKTEPE, *DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA ZONULİN VE CLAUDİN-5 KAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN PATOGENEZİNDEKİ POTANSİYEL ROLÜ.*
179. Zhang, D., et al., *Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients.* Diabetes Res Clin Pract, 2014. **106**(2): p. 312-8.
180. ŞAHBAZOĞLU, T., *Remisyonda ülseratif kolit hastalarında serum zonulin düzeyleri ile depresif duygudurum ve anksiyete arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi*, in *Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi*. 2017: Ankara.

181. Leffler, D.A., et al., *A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(10): p. 1554-62.
182. Severance, E.G., F.B. Dickerson, and R.H. Yolken, *Autoimmune phenotypes in schizophrenia reveal novel treatment targets.* Pharmacology & therapeutics, 2018. **189**: p. 184-198.
183. Kelly, C.P., et al., *Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study.* Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(2): p. 252-62.
184. Rahman, M.T., et al., *IFN-γ, IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases.* Biochem Biophys Res Commun, 2018. **507**(1-4): p. 274-279.
185. Hawkins, B.T. and T.P. Davis, *The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease.* Pharmacol Rev, 2005. **57**(2): p. 173-85.
186. Mitic, L.L. and J.M. Anderson, *Molecular architecture of tight junctions.* Annu Rev Physiol, 1998. **60**: p. 121-42.
187. Correale, J. and A. Villa, *Cellular elements of the blood-brain barrier.* Neurochem Res, 2009. **34**(12): p. 2067-77.
188. Sántha, P., et al., *Restraint stress-induced morphological changes at the blood-brain barrier in adult rats.* Frontiers in molecular neuroscience, 2016. **8**: p. 88.
189. Esposito, P., et al., *Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells.* Brain Res, 2001. **888**(1): p. 117-127.
190. Pan, R., et al., *Blood Occludin Level as a Potential Biomarker for Early Blood Brain Barrier Damage Following Ischemic Stroke.* Sci Rep, 2017. **7**: p. 40331.
191. Li, W., et al., *Current progress in searching for clinically useful biomarkers of blood-brain barrier damage following cerebral ischemia.* Brain Circ, 2018. **4**(4): p. 145-152.
192. Liu, W., et al., *Normobaric hyperoxia attenuates early blood-brain barrier disruption by inhibiting MMP-9-mediated occludin degradation in focal cerebral ischemia.* J Neurochem, 2009. **108**(3): p. 811-20.
193. Shi, S., et al., *Peripheral Blood Occludin Level as a Biomarker for Perioperative Cerebral Edema in Patients with Brain Tumors.* 2020. **2020**: p. 8813535.

8. EKLER

8.1. EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

1. İsim Soyisim: Tarih: Tel:

2. Hastanın Cinsiyeti: Erkek ( ) Kız ( )

3. Doğum Tarihi:

4. Hastanın Yaşı:

5. Doğum Yeri:

6. Aile Tipi: Çekirdek Aile ( ) Geniş Aile ( )

6a. Aile: Boşanmış( ) Evli ( ) Ebeveynlerden Birisi ölmüş ( )

6b. Çocuk Kilo: Boy: VKİ:

Annenin:

7. Yaşı:

8. Eğitim Düzeyi: Okuryazar değil ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

9. Mesleği: Ev Hanımı ( ) Memur ( ) İşçi ( ) Serbest meslek ( ) Diğer:

10. Tedavi Gördüğü Psikiyatrik Rahatsızlık: Depresyon ( ) Anksiyete ( ) Bipolar Boz ( ) Şizofreni ( ) Diğer:

11. Bedensel Hastalık: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:

12. Sigara: İçmiyor ( ) Ara sıra içiyor ( ) Alışkanlık düzeyinde içiyor ( )

Babanın:

13. Yaşı:

14. Eğitim Düzeyi: Okuryazar değil ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

15. Mesleği: İşsiz ( ) Memur ( ) İşçi ( ) Serbest meslek ( ) Diğer:

16. Tedavi Gördüğü Psikiyatrik Rahatsızlık: Depresyon ( ) Anksiyete ( ) Bipolar Boz ( ) Şizofreni ( ) Diğer:

17. Bedensel Hastalık: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:

18. Sigara: İçmiyor ( ) Ara sıra içiyor ( ) Alışkanlık düzeyinde içiyor ( )

19. Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü: Var ( ) Yok ( ) Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:

20. Aile içinde sorunlar yaşanır mı? Hiç ( ) Her evde olduğu kadar ( ) Çok ( )

21. Ailenin toplam geliri: 2000TL ve altı ( ) 2000-5000tl ( ) 5000TL üstü ( )

22. Oturulan yerin özelliği: İl Merkezi ( ) İlçe Merkezi ( ) Kasaba ( ) Köy ( )

23. Gebelik: Planlı ( ) Plansız ( )

24. Gebelik: İstenen ( ) İstenmeyen ( )

25. Hamilelik boyunca tıbbi veya psikiyatrik bir sorun yaşandı mı? Var ( ) Yok ( ) Var ise:

26. Doğum: Normal ( ) Sezaryen ( )

Doğumda tıbbi sorun yaşandı mı? : Yok ( ) Erken Doğum ( ) Zor ya da Uzamış Doğum ( ) Suni Sancı ( ) Makat Gelişi ( ) Kordon dolanması ( ) Diğer:

27. Doğum sonrasında çocuğunuz tıbbi bir sorun yaşadı mı? : Yok ( ) Sarılık ( ) Morarma ( ) Kaka Yutma ( ) Kuvöz Bakımı ( ) Düşük doğum ağırlığı ( ) Yeni doğan Enfeksiyonu ( ) Solunum Yetmezliği ( ) Havale ( ) Diğer:

28. Çocuğun bakımıyla daha çok kim ilgilenir? Anne ( ) Baba ( ) Diğer:

29. Çocuğunuzun arkadaşı ilişkisi nasıldır? İyi, yeterli sayıda var ( ) Pek arkadaşı yok ( )

30. Çocuğunuzun genel okul başarısı nasıldır? Pekiyi ( ) İyi ( ) Orta ( ) Zayıf ( )

a. Hiperaktivite: Var ( ) Yok ( ) e. Dikkatsizlik sorunları Var: ( ) Yok ( )

b. Duygusal sorunlar: Var ( ) Yok ( ) f. Agresif Sorunlar :Var ( ) Yok ( )

c. Davranım/KOKG sorunlarI: Var ( ) Yok ( ) g. Somatik sorunlar: Var ( ) Yok ( )

d. Uyku sorunları: Var ( ) Yok ( ) h. Sosyal problemler: Var ( ) Yok ( )

Kardeşler:

31. Yaşı: Cinsiyeti: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı: Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:

32. Yaşı: Cinsiyeti: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı: Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:

33. Yaşı: Cinsiyeti: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı: Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:

Aynı evde yaşayan diğer bireyler:

34. Yakınlık Derecesi: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı: Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:

8.2. EK-2. Yenilenmiş Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa (3-17 Yaş)

Çocuğun adı ---------- Cinsiyeti: K E
(daire içine alınız)

Doğum tarihi ----------/----------/---------- Yaşı: Sınıfı:

Ay Gün Yıl

Anne ya da Babanın Adı:---------- Bugünün Tarihi : ------/------/---------
Ay Gün Yıl

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

		HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	**OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)**	**ÇOK** DOĞRU **(Pek çok kez, Çok sık sık)**
1	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
2	Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
3	Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker	0	1	2	3
4	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
5	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
6	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
7	Ürkektir, kolayca korkar	0	1	2	3
8	Ödevlerini tamamlamayı başaramaz	0	1	2	3
9	Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur	0	1	2	3
10	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir	0	1	2	3

11	Hiddetlenir.	0	1	2	3
12	Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir	0	1	2	3
13	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir	0	1	2	3
14	Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
15	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
16	Sinirlidir.	0	1	2	3
17	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır	0	1	2	3
18	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur .	0	1	2	3
19	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
20	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder .	0	1	2	3
21	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
22	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
24	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil)	0	1	2	3
26	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3

8.3. EK-3. Güçler Ve Güçlükler Anketi

GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur) AB 4-17

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

Çocuğunuzun Adı: ..... Kız / Erkek

Doğum Tarihi: .....

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
Diğer insanların duygularını önemser.	☐	☐	☐
Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	☐	☐	☐
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur	☐	☐	☐
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncağını, kalemini v.s.)	☐	☐	☐
Sıkça öfke nöbetleri olur yada aşırı sinirlidir.	☐	☐	☐
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	☐	☐	☐
Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.	☐	☐	☐
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	☐	☐	☐
Eğer birisi incinmiş, moralı bozulmuş yada kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.	☐	☐	☐
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	☐	☐	☐
En az bir yakın arkadaşı vardır.	☐	☐	☐
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder yada onlarla alay eder.	☐	☐	☐
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaklıdır.	☐	☐	☐
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.	☐	☐	☐
Dikkati kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çeker.	☐	☐	☐
Yeni ortamlarda gergin yada huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.	☐	☐	☐
Kendinden küçüklere iyi davranır.	☐	☐	☐
Sıkça yalan söyler yada hile yapar.	☐	☐	☐
Diğer çocuklar ona takılır yada onunla alay ederler.	☐	☐	☐
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.	☐	☐	☐
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.	☐	☐	☐
Ev, okul yada başka yerlerden çalar.	☐	☐	☐
Büyüklerle çocuklardan daha iyi geçinir.	☐	☐	☐
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.	☐	☐	☐
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.	☐	☐	☐

Belirtmek istediğiniz başka düşünce ya da duygunuz var mı?

Genel olarak, çocuğunuzun aşağıdaki alanların birinde ya da daha fazlasında güçlükleri olduğunu düşünüyor musunuz: Duygular, dikkati toplama, davranışlar, başkaları ile geçinebilme?

Hayır	Evet-Biraz	Evet-Oldukça Ciddi	Evet-Çok Ciddi
☐	☐	☐	☐

Eğer yanıtınız "evet" ise, lütfen aşağıdaki bu güçlüklere ilişkin soruları yanıtlayınız.

- Bir önceki soruda bahsettiğiniz bu güçlükler ne zamandır var?

1 aydan az	1 - 5 ay	6 - 12 ay	Bir yıldan fazla
☐	☐	☐	☐

- Bu güçlükler çocuğunuzu sıkıntıya sokuyor yada moralini bozuyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
☐	☐	☐	☐

- Bu güçlükler aşağıdaki alanlarda, çocuğunuzun günlük yaşamını etkiliyor mu?

	Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
Ev yaşamı	☐	☐	☐	☐
Arkadaş ilişkileri	☐	☐	☐	☐
Sınıf içi öğrenme	☐	☐	☐	☐
Boş zaman etkinlikleri	☐	☐	☐	☐

- Bu güçlükler size ya da ailenize zorluk yaşatıyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
☐	☐	☐	☐

İmza: ..... Tarih: .....

Anne / Baba / Diğer (lütfen belirtiniz):