

**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE  
ERGENLERDEPERİFERİK SİTOKİN DÜZEYLERİ**

**DR. BETÜL AKBAŞ İLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2019**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE**  
**ERGENLERDE PERİFERİK SİTOKİN DÜZEYLERİ**

**DR. BETÜL AKBAŞ İLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. AYHAN BİLGİÇ**

**KONYA, 2019**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak çalışmamın oluşturulması, yürütülmesi ve yazımında katkı sağlayan, uzmanlık eğitimim süresince yardımını, desteğini, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, çalışkanlığı ve bilimsel yaklaşımını her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Faruk Akça ve Öğr. Üyesi Dr. Semih Erden'e; erişkin psikiyatri rotasyonum süresince bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Rahim Kucur ve Prof. Dr. Faruk Uğuz olmak üzere erişkin psikiyatrisi kliniğinde görev yapan tüm hocalarıma; Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hüseyin Çaksen hocama; çalışmamıza kontrol grubu almamızda tüm içtenliği ile yardımcı olan Prof. Dr. Vesile Meltem Energin hocama; tezimin biyokimya araştırmalarının tüm aşamalarında yardımcı olan Öğr. Üyesi Dr. İbrahim Kılınç hocama; asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini ve dostluğunu yanımda hissettiğim Dr. Ebru Sağlam Baskın'a; yardımı ve desteği ile yanımda olan Dr. Saliha Kılınç olmak üzere birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, psikolog arkadaşlarıma, personelimize, sekreterlerimize ve hemşirelere; çalışmama katılmayı kabul eden değerli hastalarım ve sağlıklı gönüllülere; hayatımın her anında olduğu gibi asistanlık ve tez sürecimde de sabır ve sonsuz sevgileriyle yanımda olan sevgili anneme, babama, ablama, enişteme, yeğenime ve eşim Emre'ye tüm kalbimle teşekkür ederim.

Aralık 2019

Dr. Betül Akbaş İleri

## ÖZET

### DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE PERİFERİK SİTOKİN DÜZEYLERİ

BETÜL AKBAŞ İLERİ, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2019

**Amaç:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı alan çocuk ve ergenlerde serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve DEHB belirti şiddeti ile sitokin düzeyleri ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hasta grubu olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısını alan ve ilaç kullanımı olmayan 8-18 yaş aralığındaki 100 çocuk ve ergen alınmıştır. Kontrol grubuna ise Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniği'ne başvuran, 8-18 yaş arası, belirgin bir psikiyatrik bozukluk ya da tıbbi hastalık tanısı almayan ve ilaç kullanımı olmayan 40 çocuk ve ergen alınmıştır. Araştırmacı tarafından hasta ve kontrol grubuna Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna depresyon ve anksiyete düzeylerini belirlemek amacıyla Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y) öz bildirim ölçeği verilmiştir. Hasta grubununun ebeveynleri ve öğretmenleri, kontrol grubunun ise sadece ebeveynleri olguların DEHB belirti şiddetini belirlemek amacıyla Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ni doldurdular. Hem hasta hem de kontrol grubundan 8 saatlik açlık sonrası sabah 08.30-10.00 saatleri arasında yaklaşık 5 ml venöz kan alınmıştır. Serum örneklerinde sitokin düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda DEHB grubunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum TNF-alfa, IL-6 ve IFN-gama düzeyi anlamlı düzeyde yüksek, serum IL-10 düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük bulundu. IL-1beta ve IL-17A düzeyleri açısından ise DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Depresyon ve anksiyete şiddeti ile cinsiyet dağılımını içeren karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra ise yüksek serum IFN-gama ve düşük serum IL-10 düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin devam ettiği, yüksek TNF-alfa ve IL-6 ile DEHB arasındaki ilişkinin ise kaybolduğu görüldü.

**Sonuç:** IFN-gama'nın pro-inflamatuar bir sitokin, IL-10'un ise anti-inflamatuar bir sitokin olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmanın bulguları artmış inflamatuvar yanıt ile DEHB arasındaki ilişkiye işaret ediyor gibi görünmektedir. Sitokinler ile DEHB arasındaki ilişkiyi anlamamız açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** immün, sitokin, IFN-gama, IL-10, DEHB



## ABSTRACT

### PERIPHERAL CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS DIAGNOSED WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

BETÜL AKBAŞ İLERİ, THESIS, KONYA 2019

**Objective:** The aim of this study was to compare serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama and IL-17A levels in children and adolescents diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) with healthy controls and to evaluate the relationship between these cytokine levels and severity of ADHD symptoms.

**Method:** Patient group included 100 children and adolescents aged 8-18 years who were diagnosed with ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria and who applied to Department of Child and Adolescent Psychiatry, Meram School of Medicine, Necmettin Erbakan University. The control group consisted 40 children and adolescents aged 8-18 year who were admitted to Child Health and Disease Pediatric Outpatient Clinic, Meram School of Medicine and were not diagnosed with a psychiatric disorder or physical illness. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) was applied to patient and control group by the researcher. In order to determine the levels of depression and anxiety, the patient and control groups fulfilled the Children's Anxiety and Depression Scale-Revised (RCADS-CV) self-report scale. Parents and teachers of the patient group and parents of the control group were fulfilled the DSM-IV Based Screening and Assessment Scale for Disruptive Behavior Disorders to determine ADHD symptom severity. Approximately 5 ml of venous blood was collected from both patient and control groups between 08.30-10.00 am, after 8 hours of fasting. Cytokine levels in serum samples were determined by Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).

**Results:** In our study, serum levels of TNF-alpha, IL-6 and IFN-gamma were significantly higher and serum levels of IL-10 were significantly lower in ADHD group compared to healthy controls. There was no significant difference between ADHD and control groups in terms of IL-1 beta and IL-17A levels. After controlling the confounding factors including the severity of depression and anxiety and gender distribution, the relationship between high serum IFN-gamma and low serum IL-10 levels and ADHD remained, whereas the relationship between high TNF-alpha and IL-6 and ADHD disappeared.

**Conclusion:** Given IFN-gamma is a pro-inflammatory cytokine and IL-10 is an anti-inflammatory cytokine, the findings of this study seem to indicate a link between increased inflammatory response and ADHD. Further research are needed to understand the relationship between cytokines and ADHD.

**Keywords:** immune, cytokine, IFN-gamma, IL-10, ADHD



## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri.....	3
2.1.2. Klinik Özellikler ve Değerlendirme.....	9
2.1.3. Epidemiyoloji.....	10
2.1.4. Etiyoloji.....	12
2.1.4.1. Genetik.....	12
2.1.4.2. Nöroanatomik Değişiklikler.....	16
2.1.4.3. Nörofizyolojik Değişiklikler.....	19
2.1.4.4. Nörobiyolojik Faktörler.....	20
2.1.4.5. Çevresel Faktörler.....	22
2.1.5. Eşlik eden Psikiyatrik ve Medikal Durumlar.....	24
2.2. DEHB ve İMMÜNOLOJİ.....	25
2.3. SİTOKİNLER.....	31
2.3.1. TNF-ALFA.....	35
2.3.2. IL-1 BETA.....	37
2.3.3. IL-6.....	37
2.3.4. IL-10.....	38
2.3.5. IFN-GAMA.....	39
2.3.6. IL-17A.....	40
2.4. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ.....	41
<b>3. YÖNTEM VE ARAÇLAR</b> .....	<b>41</b>
3.1. ÖRNEKLEM.....	41
3.2. YÖNTEM.....	43
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	43
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu.....	43
3.3.2. CDŞG-ŞY-T.....	43

3.3.3. T- DSM- IV-Ö.....	44
3.3.4. ÇADÖ-Y.....	44
3.4. UYGULAMA.....	44
3.5. HORMONAL İNCELEME.....	45
3.6. ETİK.....	46
3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	47
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>

## **TABLO VE ŐEKİLLER DİZİNİ**

**Tablo 1.** DEHB ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

**Tablo 2.** DEHB ve Kontrol Grubu ile Ebeveynlerine Verilen Klinik Değerlendirme Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

**Tablo 3.** DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Sitokin Düzeyleri

**Tablo 4.** DEHB Tanılı Olguların Serum Sitokin Düzeylerinin T-DSM-IV-Ö Öğretmen, Ebeveyn, ÇADÖ-Y Toplam Puan ve Alt Ölçekleriyle Olan İlişkinin Araştırılması

**Tablo 5.** Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

**Şekil 1.** DEHB ve Kontrol Grubunun Serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama, IL-17A düzeyleri

## **KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ**

**ASK:** Anterior Singulat Korteks

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**ÇDŞG-ŞY-T:** Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması

**ÇADÖ-Y:** Çocuklar için Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- Yenilenmiş

**DA:** Dopamin

**DAT:** Dopamin Taşıyıcısı

**DEHB:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı)

**EEG:** Elektroensefalografi

**GABA:** Gama amino-bütirik asit

**Glu:** Glutamat

**IDO:** İndolamin 2,3-dioksijenaz

**IFN-gama:** İnterferon-gama

**IL-1beta:** İnterlökin-1beta

**IL-6:** İnterlökin-6

**IL-10:** İnterlökin-10

**IL-17A:** İnterlökin-17A

**KOKGB:** Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu

**MDB:** Major Depresif Bozukluk

**MPH:** Metilfenidat

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**NE:** Norepinefrin

**NEÜ:** Necmettin Erbakan Üniversitesi

**PFK:** Prefrontal korteks

**T- DSM- IV-Ö:** Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği

**TNF-alfa:** Tümör nekroz faktörü-alfa

**YAB:** Yaygın Anksiyete Bozukluğu

**5-HT:** Serotonin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), sosyal veya akademik işlevselliği olumsuz etkileyen dikkatsizlik, hiperaktivite ve/veya dürtüsellik gibi davranışsal belirtiler ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Tanı koyabilmek için, belirtilerin on iki yaş öncesinde başlaması ve iki veya daha fazla ortamda görülmesi gerekmektedir (APA, 2013). DEHB çocukluk çağıının en sık görülen nörogelişimsel bozukluğu olmakla birlikte çocukların yaklaşık %7,2'sini etkilemektedir (Thomas, 2015).

DEHB'nin etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli bir rol oynamaktadır. Aile çalışmaları DEHB'li ebeveynleri olan çocukların DEHB tanısı alma riskinin %50'den daha fazla olduğunu; ikiz araştırmaları ise DEHB'nin çeşitli alt tipleri için %71 ile %90 arasında bir kalıtım derecesi olduğunu göstermiştir (Tandon ve Pergjika, 2017). Aynı zamanda, kalıtımdaki varyansın %10 ila %40'ının çevresel faktörlere bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (Sciberras ve ark., 2017). Perinatal stres, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, maternal sigara ve alkol kullanımı, kurşun maruziyeti gibi çevresel faktörlerin DEHB gelişme riskini arttırdığı belirtilmiştir (Thapar ve ark., 2013).

Son yıllarda artan kanıtlar çocuk ve ergenlerde görülen nöropsikiyatrik bozukluklarda immünolojik süreçlerin rolünü desteklemektedir (Mitchell ve Goldstein, 2014). Bu nedenle, DEHB ve immünite ile ilişkili çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Çok sayıdaki katılımcıdan elde edilen gözlemsel veriler, DEHB ile inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Otoimmün tiroid ve çölyak hastalığı, atopik dermatit, astım, ankilozan spondilit, ülseratif kolit, juvenil artrit, gibi immün sistem hastalıkları DEHB ile ilişkili bulunmuştur (Miyazaki ve ark., 2017; Nielsen ve ark., 2017). DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar ile birlikteliğinin daha yüksek oranda görülmesi, DEHB'de değişmiş bir immün yanıt olduğunu düşündürmekte, ortak genetik ve çevresel faktörler de göz önüne alındığında bu hastalıkların birbirleriyle ilişkili olduğu öngörülmektedir. Bu bağlamda, DEHB tanısı olan hastalarda immünolojik parametreler (sitokinler, antikorlar, genler vb.) araştırılmaktadır (Hoekstra, 2019).

Sitokinler hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişimi kolaylaştıran hücre sinyal molekülleri olup makrofajlar, B lenfositler, T lenfositler gibi immün hücrelerle birlikte, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitelyal hücreler ve beyindeki mikroglia ve astrositler tarafından da üretilmektedir (Ramani ve ark., 2015; Burgey ve ark., 2015; Enzerink ve Vaheri, 2011; Tsuruda ve ark., 2010; Barbierato ve ark., 2013). Fonksiyonlarına göre pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak gruplandırılmalarının yanı

sıra sitokinler, salgılayan T helper hücre tipine göre de gruplandırılmaktadır (Zhu ve ark., 2010). TNF-alfa, IFN-gama, IL-1, IL-6 ve IL-12 gibi sitokinler Th1 aracılı immün yanıtta; TGF-beta, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler Th2 aracılı immün yanıtta; IL-17 (IL-17A ve IL-17F), IL-21 ve IL-22 ise Th17 aracılı immün yanıtta rol oynamaktadır (Harrington ve ark., 2005; Gaffen ve ark., 2014). Sitokinler beyinde nöronlar, astrositler ve mikroglialar tarafından üretilmekle birlikte periferik olarak üretilen sitokinler de beyne humoral (antikor tutulumu ile), nöral ve hücreyel yollar aracılığıyla geçerek periferik- (PSS) ve merkezi sinir sisteminde (MSS) çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır (Capuron, 2011; Jones, 2013).

TNF-alfa, patojenlere immün yanıtın başlatılmasında rol alan aynı zamanda bazı inflamatuvar otoimmün hastalıklarda kronik inflamasyon ve doku hasarı ile de ilişkili bulunan pro-inflamatuvar bir sitokindir (Grivennikov ve ark., 2005; McInnes ve Schett, 2011; Kremer ve ark., 2003). Literatürde DEHB’de TNF-alfa düzeyini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğunda TNF-alfa düzeyinde DEHB ile kontrol grubu arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Oades ve ark., 2010; Oades ve ark., 2011; Donfrancesco ve ark., 2016; Corominas-Roso ve ark., 2017; Cortese ve ark., 2019). Öte yandan, TNF-alfa düzeyi ile DEHB belirtilerinin pozitif yönde ilişkili olduğuna dair bazı çalışmalar da bildirilmiştir (O’Shea ve ark., 2014; Allred ve ark., 2017; Cortese ve ark., 2019).

IFN-gama, adaptif immünitinin yanı sıra doğal immünitelerde rol oynayan bir sitokindir (Billiau, 1996; Tau ve Rothman, 1999; Kroger ve ark., 2002; Ramana ve ark., 2002). Literatürde DEHB’de IFN-gama düzeyini inceleyen çalışmalarda her iki grup arasında IFN-gama düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır (Oades ve ark., 2010; Donfrancesco ve ark., 2016; Verlaet ve ark., 2019).

IL-6, akut faz yanıtının, hematopoezin ve immün reaksiyonların uyarılması yoluyla konak savunmasına katkıda bulunan pro-inflamatuvar bir sitokindir (Tanaka ve ark., 2014). Literatürde DEHB’de IL-6 düzeyini inceleyen çalışmalara bakıldığında; IL-6 düzeyinde farklılık saptamayan çalışmalar olduğu gibi IL-6 düzeyinin DEHB grubunda yüksek olduğunu bildiren ya da IL-6 ile DEHB belirtileri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Oades ve ark., 2010; Corominas-Roso ve ark., 2017; Verlaet ve ark., 2019; O’Shea ve ark., 2014; Donfrancesco ve ark., 2016; Allred ve ark., 2017; Darwish ve ark., 2019; Cortese ve ark., 2019; Drtilkova ve ark., 2008).

IL-1beta enfeksiyon ve yaralanmaya karşı konak savunma yanıtında güçlü rol oynayan pro-inflamatuar bir sitokin olup literatürde IL-1beta ile DEHB ilişkisini araştıran çalışmalarda, hasta ve kontrol grupları arasında IL-1beta seviyesinde farklılık bildirilmemiştir (Dinarello, 1996; Oades ve ark., 2010; Verlaet ve ark., 2019). IL-17A ise birçok otoimmün ve inflammatuar hastalıkların patogenezi ile ilişkili bir sitokin olup literatürde IL-17 ile DEHB ilişkisini inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada IL-17 ile DEHB arasında bir ilişki saptanamamıştır (Korn ve ark., 2009; Donfrancesco ve ark., 2016).

IL-10, pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek, immün ve inflammatuar yanıtın azalmasını sağlayan anti-inflamatuar bir sitokindir (Potvin ve ark., 2008). Literatürde DEHB ile kontrol grubu arasında IL-10 düzeyi açısından farklılık bildirmeyen çalışmaların yanı sıra DEHB’de yüksek serum IL-10 seviyeleri tespit eden çalışma da bulunmaktadır (Oades ve ark., 2010; Verlaet ve ark., 2019; Donfrancesco ve ark., 2016).

Literatürde DEHB’de sitokin düzeylerini araştıran çalışmaların azlığı ile birlikte küçük örneklem ve biyobelirteçler arasındaki yüksek heterojenlik sebebiyle bu çalışmalardan elde edilen verilerin yorumlanması zorlaşmıştır (Leffa ve ark., 2018). Bizim çalışmamız, büyük örneklem grubu içeren DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasını ve bu sitokin düzeyleri ile DEHB belirti alanı ve şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU**

#### **2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri**

DEHB, akademik, sosyal ve günlük hayattaki etkinlikleri olumsuz yönde etkileyen gelişimsel düzeye uygun olmayan yetersiz dikkat süresi, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Derneği, 2013).

DEHB’nin yıllar içerisinde farklı tanımlamaları mevcut olmakla birlikte ilk olarak, DEHB’ye benzer bir bozukluk İsviçreli psikiyatrist Alexander Crichton tarafından 1798 yılında tanımlanmış ancak Crichton açıklamalarında hiperaktivite semptomlarından bahsetmediği için bu tanım mevcut DEHB kavramını tam olarak yansıtmamıştır (Palmer ve

Finger, 2001). Daha sonra 1846'da Alman hekim Heinrich Hoffmann, "Struwwelpeter" adlı hikaye kitabında yer alan "Fidgety Phil" hikayesinde yemek masasında yerinde duramadığı için masadaki yiyeceklerle birlikte yere düşen Philipp ve ailesinin tepkilerini anlatmış böylece, Philipp'te dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerini tasvir etmiştir (Hoffmann, 1948, 1985). 1902'de George Frederic Still tarafından yayınlanan makale ise, DEHB tarihinin bilimsel başlangıç noktası olarak kabul edilmiştir (Rothenberger ve Neumarker, 2005). Still makalesinde; dikkati sürdürmede güçlük çeken, aşırı hareketlilik, dürtü kontrol bozukluğu ve davranım sorunları olan çocukları "ahlaki kontrolün yetersizliği" olarak tanımlamış ve bu durumun hem organik hem de çevresel etmenlerden kaynaklanabileceği üzerinde durmuştur (Still, 1902).

1917-1928 yılları arasında yaklaşık 20 milyon kişiyi etkileyen viral ensefalit salgınından sonra salgından etkilenen kişilerde öğrenme güçlükleri, kognitif bozukluklar, zayıf motor kontrol, emosyonel düzensizlikler, agresyon ve aşırı hareketlilik gibi belirtiler gözlemlenmiş ve bu belirtiler "postensefalitik davranış bozukluğu" olarak tanımlanmıştır. Günümüzdeki DEHB kriterlerini tam olarak karşılama da "postensefalitik davranış bozukluğu" çocuklarda hiperaktiviteye büyük bir ilgi uyandırmış, DEHB kavramının bilimsel gelişimi için etkili olmuştur (Rothenberger ve Neumarker, 2005). 1930 ve 1940'lı yıllarda yapılan araştırmalarda beyin hasarı ile davranış değişiklikleri arasındaki ilişki gösterilmiş ve bu durumdan "minimal beyin hasarı sendromu" olarak bahsedilmeye başlanmıştır (Weis ve ark., 2002). 1960'lı yıllarda ise herhangi bir nörolojik hasar belirtisi olmadan da davranış değişikliklerinin olabileceğine dair bulguların artmasından dolayı "minimal beyin hasarı" tanımının yerini "minimal beyin disfonksiyonu" tanımı almıştır. Minimal beyin disfonksiyonu, merkezi sinir sisteminin işleyişindeki sapmalarla ilişkili olan algı, kavramsallaştırma, dil, hafıza ve dikkat kontrolü, dürtü veya motor fonksiyondaki çeşitli bozulmalar ile karakterize olan bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Clements, 1966). Sonraki yıllarda, minimal beyin disfonksiyonu tanımı pek çok çocukta belirtilerin beyin hasarı/işlev bozukluğu olmaksızın da görülebileceği bulunarak eleştirilmeye başlanmış ve hiperaktivite, öğrenme güçlüğü, dil bozuklukları gibi daha spesifik tanımların kullanımına geçilmiştir (Barkley, 2006a; Rothenberger ve Neumarker, 2005).

Bozukluk ilk olarak resmi terminolojide 1965 yılında ICD-9, 1968 yılında DSM-II'de "Çocukluktaki Hiperkinetik Reaksiyon" olarak tanımlanmıştır. 1970'lerde çocuklarda hastalığın dikkatin sürdürülmesi, dürtü kontrol eksikliği gibi hiperaktivite belirtisine göre daha önemli özellikleri olduğu düşünülmüş ve 1980 yılında DSM-III'te "Dikkat Eksikliği

Bozukluğu” olarak yeniden adlandırılmış, “Hiperaktivitesi olan Dikkat Eksikliği” ve “Hiperaktivitesi olmayan Dikkat Eksikliği” şeklinde 2 alt gruba ayrılmıştır (Rothenberger ve Neumarker, 2005). 1987 yılında ise DSM-III’ün revize edilmesiyle 2 alt tip kaldırılarak, bozukluğun ismi bugünkü tanımıyla “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak belirtilmiştir. Hiperaktivitesi olmayan dikkat eksikliği alt grubunun yerine ise “Farklılaşmamış Dikkat Eksikliği Bozukluğu” kategorisi oluşturulmuştur. DSM-III-R’de dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite belirtilerini içeren 14 belirtiden bahsedilmiş ve DEHB tanısı için, bu belirtilerden en az 8 tanesinin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlayıp en az 6 ay sürmesi gibi koşullar getirilmiştir. 1994 yılında DSM-IV’te DEHB, “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” ana başlığı altına alınmış ve hiperaktivite ve dürtüsellikğin önde olduğu tip, dikkat eksikliğin önde olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır. Belirti sayısı ise 14’ten 18’e genişletilmiştir. 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR’de bozukluğun adında ve tanı ölçütlerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

En son olarak 2013’te yayımlanan DSM-5’te ise DEHB, “Nörogelişimsel Bozukluklar” ana başlığı altına alınmıştır. Belirti sayısı değişmemiş fakat, tanı koymak için çocuk ve ergenlerde en az 6 belirti olması gerekirken, 17 yaş üstü kişiler için en az 5 belirtinin olması yeterli sayılmıştır. DSM-IV’te tanımlanan üç alt tipte değişikliğe gidilmemiş ancak, "alt tip" yerine "görünüm" ifadesi kullanılmıştır. Ayrıca, belirtilerin başlangıç yaşı 7 yaş öncesi yerine 12 yaş öncesi olarak değiştirilmiştir.

DEHB, ICD-10’da hiperaktivite belirtisi vurgulanarak “Hiperkinetik Bozukluklar” olarak yer alırken, 2018 yılında yeni yayımlanan ICD-11’de DSM-5’e benzer şekilde “Nörogelişimsel Bozukluklar” başlığı altında “Dikkat eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olacak şekilde değiştirilmiştir.

### **Tanı Ölçütleri**

DEHB için tanı ölçütleri DSM-5 ile güncel olarak belirlenmiştir.

### **DSM-5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri**

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

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve 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 yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanıflar yapar (örn. ayrıntıları gözden kaçıır ya da atlar, yaptığı iş yanlıştır).

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

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür (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 şekilde odağını yitirir ve dikkati dağılır).

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte 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 uymaz).

f. Çoğu kez, sürekli 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 nesnelere kaybeder (örn. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).

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

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanır (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 ve 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 yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti gerekir.

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

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

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yelere tırmanır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

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

e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “bir motor takılmış” gibi davranır (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).

f. Çoğu kez, aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (örn. insanların 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 yaptığının arasına girer ya da başkalarının yaptığını birden kendi yapmaya başlar).

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 iş yeri; 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, yalnızca, 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:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 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, okulla 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” ile “ağır” arasında orta bir yerededir.

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

### 2.1.2. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

DEHB sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biri olup, dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi belirtilerle karakterizedir. Belirtiler kişinin yaşı ve normal gelişimsel düzeyine göre beklenildiğinden fazla veya uygunsuz düzeydedir, bu durum akademik, duygusal ve sosyal işlevselliği olumsuz etkilemektedir (APA, 2013).

DEHB'nin temel belirtilerinden olan dikkat eksikliği, dikkati toplamada güçlük, görevleri ve etkinlikleri planlamada zorlanma, başlanılan iş ya da etkinlikleri bitirememe, uyarılarla dikkatin çabuk dağılması, zamanı yönetememe ve erteleme, unutkanlık, dağınıklık, söylenenleri dinlemede zorluk, hayallere dalma şeklinde; hiperaktivite, sürekli hareket halinde olma, kıpır kıpır olma, uzun süre oturamama, el ve ayaklarını sürekli hareket ettirme ve çok konuşma şeklinde görülmektedir (Nag ve Snowling, 2012). Dürtüsellik ise, düşünmeden harekete geçme anlamına gelmekte olup ve başkalarının sözünü kesme, sıra bekleyememe, sonuçlarını dikkate almaksızın önemli kararlar verme, riskli davranışlarda bulunma gibi çeşitli görünümlemlerle ortaya çıkmaktadır (APA, 2013). DEHB belirtileri yaşla birlikte değişim göstermektedir (Lahey ve ark., 2005). Okul öncesi dönemde DEHB tanısı alan çocuklarda hiperaktivite ve impulsivite belirtileri dikkat eksikliğine göre daha sık bildirilmiştir. Bu belirtiler sebebiyle ev, kreş ya da ana sınıfı gibi ortamlarda çeşitli zorluklarla karşılaştıkları bildirilmiştir. Ev ortamında ebeveynlerin kural koymasına karşı hırçınlaşma, öfke patlamaları, kendi isteğini yaptırma, engellenmeye karşı toleransın azlığı gibi belirtiler; kreş ya da ana sınıfı ortamında ise etkinliklere odaklanamama, yaşlılarıyla kurallı oyunlara uyum sağlayamama, sık gezinme, gürültülü ve hareketli oyunlar oynama gibi davranışlar görülmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda hayatlarını olumsuz etkileyen düşüp yaralanma gibi kazalar da siktir (Curchack-Lichtin ve ark., 2014; Lahey ve ark., 2005; Mukaddes, 2015).

Okul döneminde DEHB tanısı alan çocukların daha çok dikkat sorunları ile çocuk ve ergen psikiyatriye başvurdukları bilinmektedir. Dersi dinlemekte ve öğrenmekte zorlanma, ödevleri unutma, eşya kaybı gibi dikkat eksikliği belirtileri bu dönemde sık gözlemlenmekte olup ayrıca, sınıfta oturmakta zorlanma, ders sırasında konuşma, sınıfta gezinme gibi hiperaktivite belirtileri de görülmektedir. Ergenlik döneminde ise DEHB belirtileri büyük oranda devam etmekte ve bunlara yeni sorunlar eklenmektedir. Dikkat sorunları, dürtü kontrol problemleri, zamanı kullanmadaki sıkıntılar, planlamadaki yetersizlikler bu dönemde de devam etmektedir. Hiperaktivite ise azalma eğilimindedir ve yerini içsel huzursuzluğa bırakmaktadır. DEHB'li ergenlerin sigara ve alkol kullanımı yaşlılarına göre

daha sık ve alkol, sigara, madde bağımlılığı geliştirme riskleri de daha yüksektir. Ayrıca, ergenlik döneminde kötü akademik performans, düşük benlik saygısı ve kişilerarası ilişkilerde sorunlar da klinik görünümüne eşlik edebilir (Ingram ve ark., 1999; Mukaddes, 2015).

DEHB tanısı klinik değerlendirmelerle konulan bir tanıdır. Tanı koymaya yönelik herhangi bir özgün laboratuvar tetkiki ya da test yoktur. Tanıyı koyabilmek için, aile ve çocukla görüşmelerin yapılması, farklı bilgi kaynaklarından (okul, özel öğretmen gibi) bilgi alınması gerekmektedir. Çocukla görüşme yapılırken, çocuğun iletişim becerisi, davranışları ve bilişsel düzeyi değerlendirilmelidir. Ebeveynle görüşürken ise belirtilerin (dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve impulsivite) şiddeti, yaygınlığı ve süresi; belirtilerin ev, okul ya da diğer sosyal ortamlarda ne gibi zorluklara yol açtığı ve bu zorlukların bireye olumsuz etkileri öğrenilmelidir. Tanısal değerlendirme sürecinin bir bileşeni de çocuğun okuldaki durumunun değerlendirilmesidir. Bu amaçla, Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği, DSM-4'e göre Yıkıcı Davranış Bozukluklarını Tarama ve Değerlendirme Ölçeği gibi psikometrik ölçekler aracılığıyla öğretmenlerden bu konuda bilgi alınabilir. Ayrıca çocuğun zeka düzeyini ya da yürütücü işlevlerini değerlendirmek amacıyla bilişsel ve nöropsikolojik testler de uygulanabilir (NİCE 2009; Mukaddes, 2015).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

DEHB çocukluk çağının en sık görülen ruhsal bozukluklarından biri olup epidemiyolojisine yönelik yapılan çok sayıda çalışmada, prevalansı ile ilgili olarak %1-20 arasında değişen farklı sonuçlar bildirilmiştir (Bener ve ark., 2006; Cardo ve ark., 2007; Skounti ve ark., 2006; Goodman ve ark., 2005; Cornejo ve ark., 2005). 2007 yılında yapılan 102 çalışmanın derlendiği geniş örneklemlilik kapsamlı meta-analiz çalışmasında tüm dünyadaki DEHB prevalansı %5.29; 2012 yılında yapılan 86 çalışmanın derlendiği ikinci kapsamlı meta-analiz çalışmasında DEHB prevalansı %5,9-7,1 olarak saptanmıştır (Polanczyk ve ark., 2007; Willcutt, 2012). Thomas ve arkadaşlarının, 2015 yılında yaptığı, 175 çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında ise DEHB prevalansı %7,2 olarak belirtmiştir (Thomas, 2015).

Bu iki meta-analiz çalışmasında olduğu gibi, yapılan çalışmalarda yıllar içerisinde DEHB prevalansında artış olduğu gözlenmiş ve bu artış, “DEHB sıklığı artıyor mu?” sorusunu gündeme getirmiştir. Bu amaçla, 2014 yılında yapılan 135 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, standardize tanısal prosedürler izlendiğinde, son otuz yılda,

DEHB tanısı alan çocuk sayısında artışı gösteren herhangi bir kanıt elde edilememiştir. DEHB prevalans tahminlerindeki değişkenliğin, önceki çalışmalarda olduğu gibi, çoğunlukla çalışmaların metodolojik özellikleri ile ilgili olduğu belirtirmiştir (Polanczyk ve ark., 2014). 2015 yılında, Polanczyk ve arkadaşları tarafından yapılan, bütün psikiyatrik hastalıkların prevalansını araştıran diğer bir meta-analiz çalışmasında DEHB prevalansı %3,4 olarak bulunmuş olup bu çalışma, daha katı metodolojik yöntemler uygulandığında DEHB prevalansının azaldığını göstermiştir (Polanczyk ve ark., 2015).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda DEHB prevalansı; İstanbul ilinde %5, Trabzon ilinde %8,5 ve Sivas ilinde %8,1 olarak bulunmuştur (Erşan ve ark., 2004; Gül ve ark., 2010). 2013 yılında, Ercan ve arkadaşları tarafından yürütülen dört yıllık izlem çalışmasında DEHB prevalansı, birinci yıl %13,38; ikinci yıl %12,53; üçüncü yıl %12,22; dördüncü yıl ise %12,91 olarak bulunmuştur (Ercan ve ark., 2013). 2015 yılında İzmir ilinde yürütülen ilköğretim dönemindeki çocukları içeren diğer bir epidemiyolojik çalışmada ise katı metodolojik kriterler uygulanmış olup DEHB prevalansı %12,7 olarak saptanmıştır (Ercan ve ark., 2015). En son 2018 yılında çocukluk çağında psikopatoloji prevalansını inceleyen çok merkezli çalışmada da en sık görülen mental bozukluk DEHB olarak bildirilmiş ve işlevsel bozulmanın eşlik etmediği DEHB prevalansı %19,5, işlevsel bozulmanın eşlik ettiği DEHB prevalansının ise %12,4 olduğu bildirilmiştir (Ercan ve ark., 2019). Elde edilen sonuçlara bakıldığında, ülkemizdeki DEHB prevalansının dünya genelindeki DEHB prevalansından daha yüksek olduğu görülmektedir.

DEHB, hem toplum hem de klinik örneklerde erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, erkek-kız oranı, epidemiyolojik örnekleme yaklaşık 2:1 iken; klinik örnekleme 3-5:1 ve hatta 9:1 oranlarında bildirilmiştir. Bu farklılık, kızlarda yıkıcı davranış sorunlarından ziyade dikkat problemleri ile depresyon ve anksiyete gibi içe atım semptomlarının; erkeklerde ise yıkıcı davranış sorunlarının ön planda olması sebebiyle erkeklerde kliniğe başvuru sıklığının daha fazla olmasıyla açıklanmıştır (Biederman ve ark., 2005; Martin ve ark., 2018). Ülkemizde yapılan toplum örneklemleri çalışmalarda da DEHB tanısının erkeklerde sık olduğu bulunmuş ve erkek/kız oranları 1,8:1 ile 2,75:1 olarak belirtirmiştir (Erşan ve ark., 2004).

Yapılan araştırmalarda, DEHB-dikkatsizliğin baskın olduğu görünümün diğerlerine oranla daha sık görüldüğü; bunu sırasıyla DEHB-bileşik görünüm ve aşırı hareketlilik-dürtüselliliğin baskın olduğu görünümün izlediği belirtilmiştir. Erkeklerde her üç görünümün

de kızlardan daha sık görüldüğü, kızlarda ise DEHB-dikkatsizliğin baskın olduğu görünümün, diğerlerinden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Willcutt, 2012).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

Karmaşık heterojenliği nedeniyle DEHB'nin spesifik nedenleri henüz net bir şekilde tanımlanamamış olsa da genel olarak bu bozukluğun oluşumunda genetik, nöroanatomik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Thapar ve ark., 2013).

##### **2.1.4.1. Genetik**

DEHB'nin oluşumunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir ve DEHB etiyojisindeki genetik faktörlerin rolü davranışsal ve moleküler genetik çalışmalar olmak üzere çeşitli araştırmalar ile incelenmiştir (Faraone ve Larsson, 2019).

##### **Davranışsal genetik çalışmaları**

Davranışsal genetik çalışmaları aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından oluşmaktadır. Aile temelli çalışmalar, DEHB'nin genetik geçişinin yüksek oranda olduğunu tutarlı bir şekilde saptamıştır. Erken dönemde yapılan çalışmalar, DEHB'li çocukların birinci derece akrabalarında DEHB riskinin 2-8 kat arttığını belirtmiştir (Faraone ve Biederman, 2000). 2013 yılında yapılan çalışmada ise birinci derece akrabalarında DEHB tanısı olan bireylerde DEHB riski %15–60 olarak bulunmuştur (2-6 göreceli risk) (Akutagava-Martins, 2013).

Her ne kadar aile çalışmaları, genetik etki için net kanıtlar sunsa da çevresel faktörlerin genetiği ne kadar etkilediğinin belirlenmesinde ikiz ve evlat edinme çalışmaları önem taşımaktadır (Faraone ve ark., 2005). İkiz çalışmalarında kardeşler arasındaki konkordans, kalıtlılabirliğin ölçümünü ve fenotipin genetik faktörlerden ne derece etkilendiğini değerlendirmeyi sağlamaktadır (Thapar ve ark., 1999). Bir bozukluğu genetik etkenler kuvvetli bir şekilde etkiliyorsa, konkordans oranının monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek olacağı düşünülebilir. DEHB için konkordans oranı bakıldığında, monozigot ikizlerde %59-92, dizigotiklerde ise %29-42 olarak bildirilmiştir (Hecthman, 2005). Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, İskandinavya ve Avrupa Birliği gibi çok merkezli yapılan 20 ikiz çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde ortalama kalıtım oranı %76 olarak rapor edilirken; 2018 yılındaki bir derlemede, DEHB ya da dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerinin değerlendirildiği 37 ikiz çalışmasında DEHB'nin ortalama kalıtım derecesi %74 olarak belirtilmiştir (Faraone ve ark., 2005; Faraone ve Larsson, 2019).

Evlat edinme çalışmaları, DEHB'nin ailesel geçişinde genetik ve çevresel faktörleri ayırtmamızı sağlayan bir diğer çalışmalardır. Evlat edinme çalışmalarında, DEHB'li çocukların biyolojik akrabalarının, evlat edinen akrabalarına göre DEHB tanısı alma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Alberts-Corush ve ark., 1986; Sprich ve ark., 2000). Ayrıca evlat edinen ailelerde, biyolojik anne babalara kıyasla hiperaktivite ve yıkıcı davranım bozuklukları belirtilerinin daha az ve DEHB'li çocukların biyolojik anne babalarının, evlat edinen anne babalarına göre dikkat performansının daha düşük olduğu saptanmıştır (Morrison ve Stewart 1973; Alberts-Corush ve ark., 1986).

## **Moleküler genetik çalışmalar**

### **Aday gen çalışmaları**

DEHB'yi tedavi eden ilaçlar dopaminerjik veya noradrenerjik iletimi hedef aldığı için birçok çalışma bu yollarda “aday genleri” incelemiştir. Gizer ve arkadaşlarının meta-analizinde, sekiz aday DNA varyantı, çoklu çalışmalarda DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir. Bu varyantlar serotonin taşıyıcı geni (5HTT), dopamin taşıyıcı geni (DAT1), D4 dopamin reseptörü geni (DRD4), D5 dopamin reseptörü geni (DRD5), serotonin 1B reseptörü geni (HTR1B) ve SNAP25 olarak bilinen sinaptik bir vezikülü düzenleyen proteini kodlayan geni içermektedir (Gizer ve ark., 2009). Bu genler içerisinde en çok DRD4 ve DAT1 araştırılmış ve DEHB ile ilişkisi bildirilmiştir (Volkow ve Swanson, 2013).

### **Bağlantı analizi çalışmaları**

Bağlantı analizi, binlerce gen içeren kırk milyon kadar DNA bazına sahip kromozom bölgelerinde genetik bir hastalık için duyarlılık genlerinin varlığını belirlemede kullanılan bir yöntemdir (Sharp ve ark., 2009). Bu yaklaşım, herhangi bir kromozomal bölgenin, DEHB olan aile üyeleri arasında beklenenden daha sık paylaşılıp paylaşılmadığını belirlemek için genomdaki birçok DNA belirtecini incelemektedir (Fisher ve ark., 2002; Hebebrand ve ark., 2006).

126 kardeş çifti içeren ilk DEHB genom tarama çalışmasında, özellikle DEHB'ye yatkınlıkta yer alan daha ılımlı etkiye sahip lokuslar içerebilen 5p12, 10q26, 12q23 ve 16p13 gibi birkaç bölge saptanmıştır (Zhou ve ark., 2008). 203 aileyi içeren daha büyük bir örneklemede yürütülen çalışmada ise 16p13 ile ilgili kanıtlar elde edilmiş ve bu bölgenin hem DEHB hem de otizme katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Smalley ve ark., 2002). Ogdie

ve arkadaşları bu çalışmayı daha da genişleterek 16p13'e ek olarak 17p11 bölgesiyle ilgili bağlantılar bildirmişlerdir. En anlamlı ilişki 16p13, 17p11 ve 5p13 bölgeleri olarak bildirilmiş ve bu üç bölge ayrıca otizmle de ilişkili bulunmuştur (Ogdie ve ark., 2003).

Bağlantı metodu sadece büyük etkileri olan genetik varyantları tespit ettiğinden, diğer yerler için anlamlı bulunmama sıklığı DEHB üzerinde büyük bir etkiye sahip olan ortak DNA varyantlarının bulunmadığını düşündürmektedir. Genellikle, DEHB bağlantı çalışmaları kardeş çiftleri ya da akraba bağı olmayan küçük aileleri içermektedir. Diğer bir yaklaşım ise, çoklu nesil popülasyon izolatlarındaki bağlantıyı değerlendirmektir (Faraone ve Larsson, 2019). Arcos-Burgos ve arkadaşları, Kolombiya'da yapılan çoklu aile çalışmasında bu stratejiyi kullanmıştır ve bu ailelerin bazılarında, 4q13.2, 5q33.3, 8q11.23, 11q22 ve 17p11 kromozomlarında bağlantıyı destekleyen veriler saptanmış, bir bölgede de LPHN3'ü içeren kanıtlar bulunmuştur (Arcos-Burgos ve ark., 2004; Arcos-Burgos ve Muenke, 2010).

Genom bağlantı çalışmalarında bazı bağlantı noktalarında örtüşmeler nominal olarak anlamlı olsa da katı kriterler kullanılarak genom çapında anlamlı bir bulgu replike edilememiştir. Bu çalışmalar arasında herhangi bir ortak bağlantı olup olmadığını belirlemek için Zhou ve arkadaşları, bu verilerin Genom Tarama Meta Analizi'ni yapmış ve kromozom 16'da 64Mb ve 83Mb arasındaki bir bölge için genom çapında önemli bir bağlantı bulmuştur (Zhou ve ark., 2008).

Sonuç olarak bağlantı analizleri, hastalıklara yatkınlık oluşturan gen lokuslarının ön taramasını yapmak için yararlı bir yöntem olsa da DEHB gibi karmaşık hastalıklarda sorumlu olan, düşük-orta etkinliğe sahip spesifik genleri tanımlamada o kadar etkili değildir (Freimer ve Sabatti, 2004). Çalışmalardan gelen sonuçları daha iyi yorumlamak ve bu bölgelerin DEHB ile ilişkisini doğrulamak için bildirilen bölgelerin ve ilgili genlerin ayrıntılı haritalandırılmasının yapılması gerekmektedir (Li ve ark., 2014).

### **Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)**

Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), hastalık etiyolojisi ve patofizyolojisinde yer alan genetik farklılıkları tanımlamaya yardımcı olan milyonlarca tek nükleotid polimorfizmini (SNP) ve kopya sayısı varyantlarını (CNV) test etmektedir (Akutagava-Martins ve ark., 2016).

DEHB için ilk GWAS yetişkin 343 hasta ve 304 kontrolü içeren örnekleme gerçekleştirilmiştir (Lesch ve ark, 2008). Global bir öneme sahip olmasa da birkaç yeni risk geni tanımlanmış ve madde kullanım bozukluklarında GWAS'dan elde edilen bulgularla dikkate değer bir örtüşme olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmadaki bulgular, hücre adezyon moleküllerini (örneğin, CDH13 ve ASTN2) ve sinaptik plastisite düzenleyicilerini (örneğin, CTNNA2 ve KALRN) kodlayan genlerin ortak bir etkisini desteklemektedir. İkinci GWAS 909 aile üçlüsünden oluşan IMAGE örnekleminde 438.784 SNP analiz edilerek yapılmış, fakat bu ilk taramada genom çapında anlamlı SNP bulunamamıştır (Neale ve ark, 2008). Aynı örnekleme DEHB semptomlarının kantitatif sınıflandırılmasıyla yapılan bir sonraki çalışmada sırasıyla, CDH13 ve GFOD1'in intronik bölgelerinde, iki SNP, rs6565113 ve rs552655 tespit edilmiştir (Lasky-Su ve ark., 2008b). 2010 yılında Neale ve arkadaşları tarafından, 896 hasta ve 2.455 Avrupa soyunun sağlıklı kontrolünü içeren bir örnekleme ise DEHB için başka bir GWAS yapılmıştır ve genom çapında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, bu çalışmada aynı zamanda gen tabanlı testler yapıldığında DEHB için aday bir gen olan SLC9A9 ile ilişkiye dair ek kanıt bulunmuştur (Neale ve ark., 2010a).

Erken dönem GWAS çalışmalarını içeren meta analizlerde sadece CDH13 geni ile DEHB arasında bir belirsiz ilişki olduğu belirtilmiştir (Neale ve ark., 2010; Franke ve ark., 2009). CDH13 geni, hücre adezyon glikoproteinini kodlamakta olup, bu genin nöral hücre büyümesinde negatif regülatör olarak görev yaptığı ve DEHB bireylerinde azalmış beyin hacimleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Takeuchi ve ark., 2000; Valera ve ark., 2007). Demontis ve arkadaşları tarafından yapılan 20183 DEHB'li hasta ve 35191 kontrolü içeren 12 GWAS'ın meta analiz sonuçlarında ise çeşitli genler saptanmıştır (Demontis ve ark., 2017). Etkilenen genler arasında FOXP2 özellikle dikkat çekicidir, çünkü Ribases ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FOXP2 genini yetişkin DEHB'siyle ilişkili bulmuş ve ayrıca bu genin konuşma ve dil bozukluklarında rol oynadığı gösterilmiştir (Ribases ve ark., 2012; Lai ve ark., 2003). Bir başka FOXP2 nakavt fare modelini içeren çalışmada da genin DEHB ile ilişkili beyin bölgelerinde dopamini düzenlediği saptanmıştır (Enard ve ark., 2009).

GWAS çalışmalarında kullanılan yaygın değişken genotipleme dizileri, büyük kopya sayısı varyantlarını (CNV) tespit etmektedir. CNV'ler, insan genomunun yaklaşık %13'ünü oluşturan büyük nadir kromozomal yapısal anormalliklerdir. CNV'ler sıklıkla bir genin geniş bir genomik segmentini ya da tüm geni silme veya çoğaltma rolünde olduklarından genin işleyişinde belirgin etkilere sahiptir.

DEHB CNV-GWAS çalışmalarında, biri hariç, her bir çalışma, DEHB hastaları arasında kontrollere kıyasla daha büyük, nadir CNV'ler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Lionel ve ark., 2011). 489 DEHB hastası ve 1285 kontrolü içeren bir çalışmada, parkinson proteini iki geninde (PARK2) nadir CNV'ler bulunmuştur (Jarick ve ark., 2012) Williams ve arkadaşları, DEHB hastalarının alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptör geninde (CHRNA7) duplikasyonların bulunduğunu ve bu bulgunun dört bağımsız kohortla çoğaltıldığını göstermiştir (Williams ve ark., 2012). Nikotinik nöronların dopaminerjik nöronları modüle ettiği, DEHB hastalarının yüksek oranda sigara içtiği ve nikotin uygulamasının DEHB semptomlarını azalttığı göz önüne alındığında özellikle bu bulgu ilginçtir (Kollins ve ark., 2005; Levin ve ark., 1998). Lesch ve arkadaşları, başka bir çalışmada DEHB'li 99 çocuk ve ergenden oluşan bir örnekleme nöropeptid Y barındıran 7p15.2-15.3 kromozomunda 3Mb'lık bir duplikasyon da dahil olmak üzere birçok CNV bulmuştur (Lesch ve ark., 2011).

Elia ve arkadaşları, metabotropik glutamat reseptör genlerini etkileyen CNV'lerin, birçok hasta kohortu arasında anlamlı bir şekilde zenginleştiğini göstermiştir (Elia ve ark., 2012). Akutagava-Martins ve arkadaşları da glutamaterjik genlerdeki CNV'lerin DEHB'nin bilişsel ve klinik bozuklukları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Akutagava-Martins ve ark., 2014). Thapar ve arkadaşları, beş çalışmadan elde edilen DEHB CNV verilerinin biyolojik yol çalışmalarını bildirmişlerdir (Thapar ve ark., 2015). Bu CNV verileri, daha önce şizofreni, Fragile X ve daha az derecede otizm genlerinde de gösterilmiştir. CNV analizleri ayrıca bağışıklık fonksiyonunu ve oksidatif stresi düzenleyen yolları işaret etmiş olup bu yollar daha önce DEHB'de genetik olmayan çalışmalar tarafından saptanmıştır (Buske-Kirschbaum ve ark., 2013; Chen ve ark., 2013).

Birkaç de novo ve nadir CNV'ler tanımlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içinde olan spesifik lokuslar bulunmasına rağmen, bu CNV'lerin etkili olma şekli hala belirsizdir ve DEHB'nin genetiğinin tam bir sunumunu yapmak için farklı türdeki genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlar bütünleştirilmelidir (Li ve ark., 2014).

#### **2.1.4.2. Nöroanatomik Değişiklikler**

Beyin görüntüleme çalışmaları, DEHB'nin davranışsal ve bilişsel eksikliklerinin altta yatan yapısal ve fonksiyonel beyin anormallikleri ile ilişkili olduğuna dair tutarlı kanıtlar sağlamıştır (Nakao ve ark., 2011). Genellikle küçük örneklerde yapılan birçok görüntüleme çalışmasında hem çocukluk hem de yetişkinlik döneminde DEHB'li bireyler ve kontroller arasında beyinde yapısal ve fonksiyonel farklılıklar bildirilmiştir. Yapısal

farklılıklar konvansiyonel magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve diffüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile incelenirken, fonksiyonel farklılıklar ise fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emosyon tomografisi (PET) ve tek pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ile incelenmiştir.

Beynin anatomik olarak incelenmesini sağlayan morfolojik değişiklikleri gösteren konvansiyonel MRG, araştırmalarda en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. DEHB'li bireylerde, yapılan yapısal MRG çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla özellikle sağ globus pallidus, sağ putamen, kaudat çekirdek ve serebellum gibi bölgeler olmak üzere toplam beyin hacminin %3-5 daha az olduğu saptanmıştır (Stoodley ve Schmahmann, 2009; Frodl ve Skokauskas, 2012; Castellanos ve ark., 2002; Durston ve ark., 2004). 2015 yılında Greven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise DEHB'li olgular sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve DEHB'lilerde toplam beyin hacmi %2,5, toplam gri cevher hacminin ise %3 daha az olduğu bildirilmiştir (Greven ve ark., 2015).

DEHB olan çocuklarda kortikal gelişimin tipik olarak gelişmekte olan çocuklara göre geciktiği saptanan diğer bir farklılıktır. Shaw ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DEHB'lilerde zirve kortikal kalınlığa ulaşma yaşı 10,5 yaş, sağlıklı kontroller için ise 7.5 yaş olarak gösterilmiş ve gecikmenin en belirgin olarak prefrontal kortekste olduğu belirtilmiştir (Shaw ve ark., 2007). Kortikal morfolojinin (yüzey alanı ve gri madde oluşumu) farklı boyutlarını araştıran ilk çalışmalar, DEHB'de ya azalmış ya da gecikmiş kortikal yüzey genişliği bildirmiş, gri madde oluşumu hakkındaki sonuçlar ise net olarak belirtmemiştir (Wolosin ve ark., 2009; Shaw ve ark., 2012; Li ve ark., 2007; Shaw ve ark., 2012). NIMH'den gelen bulgularda kortikal kalınlık ve yüzey alanı gelişiminde eş zamanlı bir gecikme, DEHB'de global bir kortikal olgunlaşma bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (Shaw ve ark., 2007; Shaw ve ark., 2012). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kortikal belirteçler (kortikal hacim, kalınlık, yüzey alanı ve gri madde oluşumu) aynı anda değerlendirilmiş ve kortikal hacimdeki azalmaların öncelikle korteksin incelmesinden ziyade yüzey alanındaki azalmadan kaynaklandığını ve bu farklılıkların gelişim boyunca sürdüğu öne sürülmüştür (Ambrosino ve ark., 2017).

Kortikal değişikliklere ek olarak kanıtlar, DEHB'nin patofizyolojisinde subkortikal yapıların, özellikle de bazal gangliyonların önemli rollerini ortaya koymuştur. DEHB'de yapısal nörogörüntüleme çalışmalarının beş meta-analizi yayınlanmış, en tutarlı sonuçlar, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında DEHB tanısı alanlarda bazal gangliyon hacimlerinin daha küçük olması olarak belirlenmiştir. İki meta-analiz, yaş arttıkça vakalar

ve kontroller arasındaki bazal gangliyonlardaki yapısal farklılıkların azalma eğiliminde olduğunu ve uyarıcı tedaviyle bu beyin yapılarının normalleşmesiyle ilişkili olduğunu saptamıştır (Frodl ve Skokauskas, 2012; Nakao ve ark., 2011). Bugüne kadar belirlenen en büyük verileri kullanarak, Hoogman ve arkadaşları tarafından yapılan, 1713 DEHB'li hasta ve 1529 sağlıklı kontrolden oluşan mega-analizde DEHB'lilerde daha küçük hacimde akkumbens, amigdala, kaudat, hipokampus, putamen ve intrakranial hacim bildirilmiştir (Hoogman ve ark., 2017). Önceki meta-analizlerle karşılaştırıldığında, çalışma yeni olarak amigdala, akkumbens ve hipokampus hacimlerini DEHB tanısı alan katılımcılarda sağlıklı kontrollerden daha küçük olarak tanımlamış ve önceki çalışmalarda tek taraflı olarak belirtilen düşük kaudat ve putamen hacimlerin bilateral olarak gözlendiğini belirtmiştir (Frodl ve Skokauskas, 2012; Ellison-Wright ve ark., 2008). Yapılan çalışmada en büyük hacimsel kayıp, emosyon regülasyonunda rol alan amigdalada saptanmış olup DEHB tanısı alan kişilerde de emosyon regülasyonu ile ilgili problemler sık görüldüğü için bu çalışma ayrıca önemlidir (Hoogman ve ark., 2017).

DTG kullanılarak fonksiyonel ağlar arasındaki beyaz madde yapısını inceleyen çalışmalar bir diğer yapısal nörogörüntüleme çalışmalarıdır. DEHB'de yapılan DTG çalışmaları heterojen bulgular göstermiş, en çok global beyaz madde hacminin azaldığı saptanmış ve bazı çalışmalarda da fraksiyonel anizotropide, yaygın olarak kullanılan bir beyaz madde mikro yapı organizasyonu veya bütünlüğü ölçüsü, beyin boyunca bölgesel artış ve azalmalar bildirilmiştir (Van Ewijk ve ark., 2012).

fMRG, belli bir görev sırasında veya istirahat halindeyken beyindeki nöronların aktivasyonunu ölçmektedir. DEHB etiyojisine yönelik yapılan fMRI çalışmalarında, DEHB'li çocuklarda frontal, temporal, parietal loblar ve serebellar bölgelerde atipik fonksiyonel aktivasyonlar saptanmıştır (Shaw ve ark., 2006; Cubillo ve ark., 2010, 2011; Rubia ve ark., 2010). Fonksiyonel çalışmaları içeren meta-analiz, DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna göre frontal bölge (dorsolateral prefrontal, inferior prefrontal ve orbitofrontal korteks), anterior singulum, kaudat nükleus ve talamusta hipoaktivasyon olduğunu göstermiştir (Dickstein ve ark., 2006). DEHB hastalarında, dikkat gerektiren görevler sırasında sağ dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), parietal korteks, bazal ganglionlar ve talamusta hipoaktivasyon; yanıt inhibisyon görevleri sırasında sağ alt frontal korteks, suplementer motor alan, ön singulat korteks, bazal ganglionlar ve talamusta hipoaktivasyon olduğu bildirilmiştir (Hart ve ark., 2013). DEHB'li ergenlerde ise ödül beklentisi ventral striatumda hipoaktivasyon ile ilişkili bulunmuştur (Scheres ve ark., 2007).

Bununla birlikte, DEHB'li kişilerin kontrol grubuna göre somatomotor ve görsel sistemlerde hiperaktivasyon gösterdikleri, bu durumun da prefrontal ve anterior singulat kortekslerdeki işlev bozukluğunu kompanse etme görevi olabileceği öne sürülmüştür (Fassbender ve Schweitzer, 2006).

Son yıllarda, DEHB fonksiyonel nörogörüntüleme araştırmaları beyin bağlantılarına odaklanmış ve heterojen sonuçlar saptamıştır. Bu çalışmalarda default mode network (DMN), yürütme kontrol ağları arasında ve limbik ve affektif sistemlerde artan ve azalan bağlantıların yanı sıra, dinlenme sırasında, DMN (prekuneus korteks, posterior singulat, medial prefrontal, lateral parietal ve inferior parietal kortekslerinde) ağında fonksiyonel bağlantının azaldığı sık sık bildirilmiştir (Cao ve ark., 2009; Castellanos ve ark., 2013; Posner ve ark., 2013; Tian ve ark., 2006; Fair ve ark., 2010; Posner ve ark., 2014; Qiu ve ark., 2011).

#### **2.1.4.3. Nörofizyolojik Değişiklikler**

DEHB'li çocuklarda beyin dalgası anormallikleri yaygın olarak gözlemlendiğinden elektroensefalografi (EEG) ve olaya bağlı potansiyeller (ERP'ler) alanında çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

EEG, beynin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi sağlamaktadır, bu nedenle birçok çalışma, DEHB'nin nöral korelasyonlarını EEG sinyalleri ile tanımlayarak potansiyel biyobelirteçleri bulmaya çalışmıştır (Chen ve ark., 2019). Günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda normal çocuklara kıyasla DEHB'li çocuklarda EEG bulguları olarak artmış yavaş dalga aktivite (delta, teta) seviyeleri, azalmış alfa ve beta dalga seviyeleri ve artmış teta/beta dalga oranı (TBR) bildirilmiştir (Markovska-Simoskave Pop-Jordanova, 2017; Barry ve ark., 2003; Bresnahan ve ark., 1999; Snyder ve Hall, 2006).

DEHB'de EEG değişkenleri; tanısal amaçlı çalışmalar, biofeedback çalışmaları ve tedavi yanıtılık ölçümünü içeren çalışmalarda da araştırılmıştır (McVoy ve ark., 2019). Tanısal amaçlı yapılan bazı çalışmalarda EEG değişkenlerinin yüksek özgüllük ve duyarlılıklarının olduğu, bazı çalışmalarda ise EEG değişkenlerinin hasta ve sağlıklı kişiyi ayırt etmede yetersiz olduğu belirtilmiştir (Bresnahan ve ark., 1999; Clarke ve ark., 2006; Fonseca ve ark., 2008, 2013; Hermens ve ark., 2005; Kim ve ark., 2015; Kuperman ve ark., 1996; Markovska-Simoska ve Pop-Jordanova, 2017; Ogrim ve ark., 2012). EEG aktivitesinin bir diğer çalışma alanı ise DEHB'de metilfenidat (MPH) tedavisi ve nörofeedback'in EEG belirteçleri üzerindeki etkileridir. Yavaş (teta) aktivite ve yüksek TBR

artışının, stimulan ilaç tedavisine ve EEG-nörofeedback'e olumlu yanıtılık ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Arns ve ark., 2008; Clarke ve ark., 2002; Ogrim ve ark., 2014; Satterfield ve ark., 1971; Suffin ve Emory, 1995; Arns ve ark., 2012; Gevensleben ve ark., 2009; Monastra ve ark., 2002; Song ve ark., 2005).

ERP'ler seçici dikkat, cevap seçimi, yanıt inhibisyonu ve performans izleme gibi davranışların bilişsel işlevleriyle ilgili nöral aktivitenin mekansal ve zamansal özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır (Johnstone ve ark., 2013). Ortalama potansiyellerde öne çıkan tepe noktaların genliği ve gecikmeleri ölçülmekte ve bilgi işleme mekanizmalarıyla ilişkilendirilmektedir (Demiralp ve ark., 1998). Bu konuda yapılan çalışmalar, P300 genliğinin DEHB olan çocuklarda kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmiş, birkaç çalışmada ise DEHB hastalarında metilfenidatin düşük P300 genliğini normaleştirdiği gösterilmiştir (Magliero ve ark., 1984; Frank ve ark., 1994; Ozdag ve ark., 2004; Klorman, 1991; Seifert ve ark., 2003). Bununla birlikte, DEHB olan bireylerde P300 latansı karışık sonuçlar vermiştir (Magliero ve ark., 1984). Örneğin, bazı çalışmalar DEHB'li kişiler ve kontroller arasında P300 latansı açısından bir fark olmadığını bildirirken, bazı çalışmalar DEHB olanlarda P300 latansının anlamlı derecede daha uzun olduğunu ortaya koymuştur (DeFrance ve ark., 1996; Yoon ve ark., 2006; Ozdag ve ark., 2004; Winsberg ve ark., 1993).

Çalışmalarda kullanılan örneklemin küçük olması, farklı performans görevlerinin kullanılması ve metodolojik sorunların bulunması çalışmaların yorumlanmasını zorlaştırmış, net veriler elde edilememiştir (Kovatchev ve ark., 2001). DEHB'nin altında yatan beyin fonksiyonlarını daha iyi anlamak için büyük örneklem sayısı içeren, katı metodolojik ölçütlerin kullanıldığı replikasyon çalışmaları gerekmektedir (Johnstone ve ark., 2013).

#### **2.1.4.4. Nörobiyolojik Faktörler**

DEHB nörobiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte dopaminerjik ve noradrenerjik mekanizmaların DEHB etiolojisinde rol oynadığı genetik, görüntüleme ve farmakolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Dopamin (DA) ve norepinefrin (NE) çalışma belleği, yanıt inhibisyonu, motivasyon, planlama ve dikkat gibi DEHB'de etkilenmiş olduğu bilinen prefrontal korteksle ilişkili yürütücü işlevlerde önemli rollere sahiptir. Bu iki nörotransmitter ayrıca DEHB'li kişilerde bozuk olduğu belirtilen fronto-striato-serebellar sistemin nöromodülasyonunda da kritik rol oynamaktadır (Del Campo ve ark., 2011). Yapılan araştırmalarda, DEHB hastalarının çeşitli beyin bölgelerinde DA reseptör yoğunluğunun

normalden düşük olduğu ve DEHB ile ilişkili DA D4 reseptörlerini (DRD4), DA D5 reseptörlerini (DRD5) ve DA taşıyıcılarını (DAT-1) kodlayan genlerin polimorfizmlerinin de dopaminerjik sistemin işlevselliğinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Cortese, 2012; Tripp ve Wickens, 2009; Fusar-Poli ve ark., 2012; Gizer ve ark., 2009). DEHB’de NE sistemine bağlı azalmış bir reseptör yoğunluğu veya genetik polimorfizm belirlenmemiş olsa da alfa-2A reseptör fonksiyonunun bozulması, dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktiviteye yol açtığı belirtirmiştir. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar DEHB’de azalmış bir DA ve/veya NE fonksiyonunu bildirmiş, bu bulgular da DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması ile uyum içinde olduğunu göstermiştir (Arnsten ve Pliszka, 2011). Bununla birlikte, DEHB’de DA ve/veya NE fonksiyonunun arttığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Pliszka, 2005). Bu durumda DA ve NE’nin ters U şeklinde doz-cevap eğrisi gösterebileceği, PFK’nın optimum şekilde çalışabilmesi için uygun bir DA/NE seviyesi gerektiği ve bu seviyelerdeki bozulmaların DEHB etiolojisinde etkili olduğu öne sürülmüştür (Arnsten ve Pliszka, 2011; Pliszka, 2005; Howells ve ark., 2012; Sharma ve Couture, 2014).

DEHB etiolojisinde katekolaminerjik nörotransmitterler temel rol oynasa da stimülanlara yanıt vermeyen olgular etiolojide serotonin, glutamat gibi diğer nörotransmitterlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür. DEHB’li çocukların kanında serotonin (5-HT) seviyelerinin daha düşük olduğu ve toz haline getirilmiş olan imipraminin (seçici olmayan 5-HT geri alım inhibitörü) kan trombositlerine bağlanmasının azalmış olduğu bildirilmiştir (Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999; Stoff ve ark., 1987). Bu bulgular, sinapsta mevcut 5-HT’deki azalmanın, DEHB’nin klinik semptomlarına katkıda bulunabileceğini ileri süren DEHB’nin serotonerjik hipotezinin oluşmasını sağlamıştır (Quist ve Kennedy, 2001). Nöroanatomik araştırmalar, orbito-fronto-striatal devre üzerinden serotoninin, DEHB’deki hiperaktivite ve dürtüsellik davranış alanlarını düzenleyebileceğini, aday gen ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ise serotoninerjik gen varyantlarının artan DEHB riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, 5-HT sistemine etki eden selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve trisiklik antidepresanların, DEHB tedavisinde klinik olarak etkili olması etiolojide serotoninin rolünü desteklemektedir (Banerjee ve Nandagopal, 2015).

Son kanıtlar, DEHB etiolojisinde glutamat (Glu) ve gamma-aminobütirik asit (GABA)’nın rolü olduğunu öne sürmüştür. Glutamat, merkezi sinir sistemindeki (MSS) primer uyarıcı nörotransmitterdir ve MSS’deki etkisini metabotropik ve iyonotropik

glutamat reseptörleri (sırasıyla mGluR'ler ve iGluR'ler) aracılığıyla göstermektedir. Manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmalarda, DEHB'li kişilerde kontrollerle karşılaştırıldığında frontal, prefrontal, subkortikal ve striatal beyin bölgelerinde glutamaterjik iletimin arttığı gösterilmiştir (Moore ve ark., 2006; MacMaster ve ark., 2003; Bollmann ve ark., 2015; Carrey ve ark., 2007). Genetik üzerine yapılan çalışmalarda, aday gen ve genom boyunda ilişkilendirme çalışmaları, glutamat reseptörlerinin (GluR'ler), DEHB'de rol oynadığı gösterilmiştir (Dorval ve ark., 2007; Hinney ve ark., 2011; Kim ve ark., 2016,2017; Mick ve ark., 2008; Naaijen ve ark., 2017). Bunlara ek olarak, DEHB hayvan modelinde PFK'da glutamat alımında anormallik tespit edilmiş ve GluR nakavt fareler, hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkatsizlik de dahil olmak üzere DEHB'nin temel semptomlarını sergilemiştir (Miller ve ark., 2014; Cowen ve ark., 2003; Lehigh ve ark., 2004).

GABAerjik sistemin DEHB'deki rolü ile ilgili araştırmalar nispeten sınırlıdır. Çalışmalar DEHB çocuklarında GABA seviyelerinin azaldığını göstermektedir (Edden ve ark., 2012). DEHB hayvan modelini kullanan bir çalışmada da hipokampusta tonik GABA seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Sterley ve ark., 2013). Ek olarak, farelerdeki genetik manipülasyon çalışmaları, GABA ve GABA taşıyıcı 1'in sentezinde yer alan bir enzim olan Gad67 enziminin nakledilmesinin, hiperaktivite ve dikkatsizlik belirtilerinde azalmayla sonuçlandığını belirtmiştir (Chen ve ark., 2015; Smith, 2018). Bununla birlikte, sınırlı kanıtlar GABA'nın DEHB'deki rolü hakkında önemli sonuçlar çıkarmayı engellemektedir.

#### **2.1.4.5. Çevresel Faktörler**

DEHB'de kalıtım derecesinin yaklaşık olarak %80 bildirilmesi, genetik etkiye ek olarak, DEHB etiyojisinde çevresel etmenlerin de önemli olduğunu göstermektedir (Thapar ve ark., 2012; Thapar ve Cooper, 2016). Bu etmenler arasında, çeşitli prenatal ve perinatal faktörler, çevresel toksinler, diyet ve psikososyal faktörler yer almaktadır (Thapar ve ark., 2013).

Çalışmalar, hamilelik sırasında maternal madde kullanımı ve stres, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi DEHB ile ilişkili gibi görünen pek çok prenatal risk faktörünü tanımlamıştır. Bu çalışmalarda ilişki gösterilmesine rağmen, bugüne kadar belirlenen bu prenatal risk faktörleri ile DEHB arasında nedensel ilişkiyi destekleyecek kadar kanıt bulunamamıştır (Thapar ve ark., 2013; Coghill ve ark., 2011). Prematüre, özellikle ileri

derecede prematürite, diğer tüm prenatal risk faktörleri göz önüne alındığında, DEHB ile en güçlü ilişkiye sahiptir. Düşük doğum ağırlığının etkisine ilişkin kanıtlar daha az net olmakla birlikte, gestasyonel yaşı küçük olanlarda, prematüreden bağımsız olarak, DEHB riskinin arttığını destekleyen bazı kanıtlar vardır (Sciberras ve ark., 2017). En son 2018 yılında yapılan bir meta-analizde, hem prematüre/düşük doğum ağırlığı hem de ileri derecede prematüre/çok düşük doğum ağırlıklı olgularda normal kontrollere göre DEHB tanısının 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Franz ve ark., 2018).

Maternal sigara kullanımının DEHB için bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup, maternal sigara içimi ve çocuklarda davranış problemlerine odaklanan en eski çalışma 1970'lere dayanmaktadır (Denson ve ark., 1975). Çok sayıda araştırma, hamilelik sırasında maternal sigara kullanımının çocukluk çağındaki DEHB belirtileri ve tanıları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Obel ve ark., 2016; Sciberras ve ark., 2011). En son 2017 yılında yapılan sistemik derleme ve meta-analizde de hamilelik sırasında maternal sigara içiminin çocuklarda DEHB riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermektedir (He ve ark., 2017). Ancak sigara içenlerin sigara içmeyenlerden farklılık gösterdiği maternal yaşam tarzı, sosyoekonomik, kültürel ve genetik faktörler gibi birçok faktör anne içiciliği ile çocuk DEHB'si arasındaki ilişkiyi karıştırmakta ve nedensellik konusunda nihai bir sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır (Tiesler ve Heinrich, 2014).

DEHB'de araştırılan diğer bir risk faktörü ise kurşun, organofosfat pestisitler ve poliklorlu bifeniller (PCB) gibi çevresel toksinlerdir (Nigg, 2008). Önceki çalışmalar çevresel toksik maddelerin, özellikle kurşunun (Pb) DEHB riskine katkıda bulunduğunu bildirmiştir (Huang ve ark., 2016). Goodlad ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, kurşun maruziyetinin çocuk ve ergenlerde sadece dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik semptomlarıyla değil, aynı zamanda zekâ ile de ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Goodlad ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda prenatal kurşuna düşük seviyelerde maruziyetin bile çocuklukta DEHB semptomlarıyla ilişkili olabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar vardır, ancak bu sonuçlardan nedensel bir ilişki elde edilememektedir (Sagiv ve ark., 2010). Benzer şekilde, pestisitler ve PCB ile DEHB arasında nedenselliğe dair kesin sonuçlar çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Thapar ve ark., 2012). DEHB belirtileri ile ilgili olarak incelenen diyet bileşenleri arasında şeker, yapay gıda boyaları, çinko, demir, magnezyum ve omega-3 yağ asitleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilişki saptansa da DEHB'de diyetin önemli bir rol oynadığına dair henüz ikna edici bir kanıt yoktur (Kim ve Chang, 2011; Lien ve ark., 2006; Heilskov Rytter ve ark., 2015).

Son olarak birçok çalışma düşük ebeveyn eğitimi, düşük sosyal sınıf, olumsuz ebeveynlik, kötü muamele ve aile uyumsuzluğu gibi psikososyal faktörlerin DEHB ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Ancak, şu ana kadar yapılan çalışmalarda, bu faktörlerin DEHB'nin oluşumunda nedensel bir etkiye sahip olduğu gösterilmemiştir (Thapar ve Cooper, 2016).

### **2.1.5. Eşlik Eden Psikiyatrik ve Medikal Durumlar**

Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'ye psikiyatrik komorbiditeler sıklıkla eşlik etmektedir (Larson ve ark., 2007). Psikiyatrik komorbiditelerin varlığının klinik belirtilerin görünümü ve şiddetini, tedaviye cevabını ve çocuk ve ergenin işlevselliğini etkilediği bilinmektedir (Brown, 2009). Çocuk ve ergenlerde DEHB ile ilişkili psikiyatrik bozuklukların genel prevalansı, genel örnekleme %40-80 arasında değişmekteyken, kliniğe yönlendirilmiş DEHB'li çocuklarda daha yüksek oranlar (%67-87) bildirilmiştir (Gillberg ve ark., 2004; Elia ve ark., 2008; Larson ve ark., 2011; Wilens ve ark., 2002; Yoshimasu ve ark., 2012; Barkley ve Russell, 2014). Ülkemizde Hergüner ve arkadaşları tarafından yapılan klinik tabanlı bir çalışmada da DEHB'li çocukların %73,7'sinde en az bir, %55,6'sında iki veya daha fazla komorbid psikiyatrik bozukluk olduğu gösterilmiştir (Herguner ve Herguner, 2012). Bu nedenle, klinisyenin DEHB tanısına ek olarak, bir dizi olası psikiyatrik durumu göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda, DEHB olan çocuk ve ergenlere en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu olarak bildirilmiştir. KOKGB, DEHB'li olguların %50-60'ında görülürken, davranım bozukluğu DEHB'li çocukların %20-50'sinde, ergenlerin ise %40-50'sinde görülmektedir (Gillberg ve ark., 2004; Jensen ve ark., 1997,2001; Spencer ve ark., 2007; Biederman ve Faraone, 2005; Jensen ve Steinhausen, 2015; Kadesjö ve Gillberg, 1999). Komorbid DEHB ve davranım bozukluğu veya KOKGB'li olan çocuklarda sadece DEHB olan çocuklarla karşılaştırıldığında daha şiddetli semptomlar ve yıkıcı davranışlar görülmektedir. Ayrıca, bu çocuklarda madde bağımlılığı gelişme riski de yüksek olup genel işlevsellikte bozulma daha fazladır (Deault, 2010; Jensen ve ark., 2001).

DEHB'ye, diğer komorbid psikiyatrik bozukluklar olarak, depresif bozukluk %16-26, anksiyete bozukluğu %10-40, bipolar bozukluk %0-20, tik bozukluğu %20, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) %6-15 ve otizm spektrum bozuklukları %12,4 oranında eşlik ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Gillberg ve ark., 2004; Jensen ve ark., 1997, 2001;

Taurines ve ark., 2010; Spencer ve ark., 2007; Biederman ve Faraone, 2005; Jensen ve Steinhausen, 2015; Kadesjö ve Gillberg, 1999). Öğrenme bozuklukları da DEHB'li çocuk ve ergenlerde sıklıkla görülmektedir ve çeşitli çalışmalarda DEHB'de öğrenme bozuklukları sıklığı %25-40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Barkley ve Russell, 2014; DuPaul ve ark., 2013). Bununla birlikte, her iki bozuklukta da benzer yakınmalar görülebildiği için dikkatli bir psikiyatrik değerlendirme ile çocukta primer tanının öğrenme bozukluğu olup olmadığı veya DEHB'ye öğrenme bozukluğunun eşlik edip etmediğinin belirlenmesi gereklidir (CADDRA, 2011).

Psikiyatrik komorbiditelerinin yanı sıra, DEHB'li çocuk ve ergenlerde sağlıklı çocuk ve ergenlere göre bazı medikal hastalıklar da daha fazla eşlik etmektedir. Nörolojik bozuklukların, DEHB hastalarında DEHB olmayan hastalara göre daha yaygın olduğu öne sürülmüştür. Örneğin, DEHB'nin en sık görülen nörolojik komorbiditesi, DEHB olan çocukların üçte birini etkileyen epilepsidir (Vidaurre ve Twanow, 2017). Bununla birlikte, DEHB'nin diyabet ve obezite gibi çeşitli metabolik bozukluklar ve immünolojik bozukluklarla ilişkisine dair güçlü kanıtlar da bildirilmiştir (Chen ve ark., 2013; Chen ve ark., 2017; Akmatov ve ark., 2019).

## **2.2. DEHB VE İMMÜNOLOJİ**

Son yıllarda artan kanıtlar, nöropsikiyatrik bozukluklarda inflamasyonun rolünü desteklemektedir. Sistemik incelemeler ve meta-analizler depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik bozukluklar ile inflamatuvar mekanizmalar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (Howren ve ark., 2009; Miller ve ark., 2011; Modabbernia ve ark., 2013; Passos ve ark., 2015). DEHB ile immünite arasındaki ilişkiye de artan bir ilgi bulunmakta ve bu ilişki inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla komorbidite, biyokimyasal belirteçler ve genetik çalışmalardan elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir (Leffa ve ark., 2018).

Çok sayıda çalışmadan elde edilen kanıtlar, DEHB ile inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle son zamanlarda, araştırmacılar DEHB ve alerjik hastalık arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş ve alerjik hastalıklar ile DEHB arasındaki bu ilişki çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Miyazaki ve ark., 2017; Feng ve ark., 2017; Lin ve ark., 2016; Holmberg ve ark., 2015; Schans ve ark., 2017). DEHB ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, Miyazaki ve arkadaşları tarafından 61000'den fazla çocukla (yaklaşık 8000 DEHB hastası) yapılan

sistematik bir inceleme ve meta-analizde DEHB'lilerin DEHB olmayanlara kıyasla astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve alerjik konjonktivit olma ihtimalinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Miyazaki ve ark., 2017). Schans ve arkadaşları tarafından da atopi ve DEHB birlikteliğini ortaya koyan sistematik bir inceleme ve meta-analiz yapılmış, benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmada DEHB'lilerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astım, egzema ve rinit varlığı daha yüksek bulunmuştur (Schans ve ark., 2017). Alerjik hastalıklar ile DEHB arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma ile ilgili birçok hipotez ortaya atılmıştır. Her iki hastalık için ortak genetik ve/veya çevresel risk faktörlerinin yanı sıra, alerjik bir inflamasyonun neden olduğu sitokin salınımindaki artışın, DEHB patolojisinde rol oynadığı bilinen prefrontal korteks gibi spesifik bölgeleri etkileyebileceği düşünülmüştür. (Buske Kirschbaum ve ark., 2013). Örneğin, Ishiui ve arkadaşları tarafından, aktif atopik dermatit hastaları ile sağlıklı kontroller fMRG kullanılarak karşılaştırılmış ve atopik dermatitli hastalarda anterior singulat korteks, posterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal kortekste bilateral aktivasyon saptanmıştır (Ishiui ve ark., 2009). Bir başka çalışmada, Rosenkranz ve arkadaşları astımlı hastalarda alerjik atak sırasında anterior singulat korteks ve insula aktivasyonunu bildirmişlerdir (Rosenkranz ve ark., 2005). DEHB olan hastalarda da prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve insula'nın anormal ve düzensiz nöral devreleri gözlenmiştir (Christakou ve ark., 2013; Lemiere ve ark., 2012; Sun ve ark., 2012). Özellikle, prefrontal korteksin anormal işleyişinin dürtüsellik ve dikkatsizlik de dahil olmak üzere DEHB'nin temel semptomları ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Christakou ve ark., 2013; Sun ve ark., 2012). Ayrıca sitokin salınımindaki artışın DEHB patolojisinde kritik olarak yer aldığı bilinen norepinefrin ve dopamin gibi merkezi nörotransmitterlerin metabolizmasının değişimine yol açtığı da gösterilmiş olup bu mekanizmanın da DEHB ile alerjik hastalıkların birlikte görülmesini açıklayacağı düşünülmüştür (Dunn ve ark., 1999; Buske-Kirschbaum ve ark., 2013).

Çalışmalar ayrıca DEHB ile otoimmünite ve otoimmün hastalıklar ve/veya maternal otoimmün hastalık öyküsü arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. DEHB etiolojisinde otoimmünitenin rolünü araştırmak için çeşitli oto-antikorlar araştırılmıştır. Passarelli ve arkadaşları, DEHB hastalarında Purkinje hücrelerine karşı oluşmuş antikorların olası bir immün yanıt belirteci olarak rolünü değerlendirmiştir (Passarelli ve ark., 2013). Bu spesifik antikorlar, serebellumun DEHB patofizyolojisinde rol oynadığı düşünüldüğü için seçilmiş olup, bu çalışmada, DEHB hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek anti-Purkinje hücre antikorları saptanmış ve otoimmün sistemin DEHB ile ilişkili olabileceği

düşünülmüştür (Faraone ve ark., 2015; Passarelli ve ark., 2013). Daha sonra yapılan bir çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir (Donfrancesco ve ark., 2016). Ayrıca diğer çalışmalarda DEHB’de artmış antibazal ganglion antikoru ve dopamin taşıyıcısına karşı antikoru tespit edilmiş ve bu sonuçlar da otoimmün sistemin hastalığıdaki rolünü desteklemiştir (Toto ve ark., 2015; Giana ve ark., 2015).

Otoimmün hastalıklar ve/veya maternal otoimmün hastalık öyküsü ile DEHB ilişkisini inceleyen 23000’den fazla hasta ile yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, bireysel otoimmün hastalığın ve maternal otoimmün hastalık öyküsünün artmış DEHB riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, bireydeki artrit juvenilis, tip 1 diyabet ve otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar DEHB ile ilişkili saptanırken; tip 1 diyabet ve ankilozan spondilit gibi maternal otoimmün hastalıklar çocuklarında DEHB riski ile ilişkili olarak saptanmıştır (Nielsen ve ark., 2017). Bir kesitsel çalışmada, DEHB hastalarında psöriasis prevalansının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Hegvik ve ark., 2018). Norveç’te kayıtlara dayalı yapılan başka bir çalışmada, multipl skleroz ve romatoid artrit hastalığı olan annelerin çocuklarında %80 ve %70 daha yüksek DEHB oranları; astımı olan annelerin çocuklarında ise %50 daha yüksek DEHB oranları bildirilmiştir (Instanes ve ark., 2017). DEHB’nin otoimmün hastalıklar ile birlikteliğinin yüksek oranda görülmesi, değişmiş bir immün yanıt, ortak genetik ve çevresel faktörler gibi bir dizi nedensel mekanizma önerilmesine yol açmıştır. Bazı MHC genleri, özellikle HLA-DR4, HLA-DRB1 ve tamamlayıcı C4B geni, juvenil artrit, otoimmün hepatit ve tip 1 diyabet dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalık için önemli risk faktörüdür ve bu genlerin DEHB ile de bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (Miyadera ve Tokunaga, 2015; Lintner ve ark., 2016; Aureli ve ark., 2008; Ogdie ve ark., 2003). Otoimmün hastalığı bulunan annelerin çocuklarında DEHB görülme sıklığının yüksek olmasında ise genetik faktörler ve çevresel faktörlerin (annenin gebelikte ilaç kullanımı gibi) yanı sıra anneden geçen inflamatuvar sitokinlerin fetüsün merkezi sinir sisteminde artmış immün yanıtı neden olarak DEHB oluşumunda etken olabileceği öne sürülmüştür (Hoekstra, 2019).

DEHB’nin inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla birlikteliğinde nedensel mekanizma olarak önerilen sitokinlerin DEHB’yle olan bağlantısını incelemek için hem genetik hem de biyokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Sitokin gen polimorfizmlerini inceleyen genetik çalışmaları incelediğimizde, ilk olarak Segman ve arkadaşları tarafından, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gen polimorfizminin DEHB riskindeki rolü araştırılmıştır. IL-1Ra aktivitesinde genetik olarak belirlenmiş farklılıklar, nöral gelişim sırasında değişmiş

dopaminerjik nöronal farklılaşma ile sonuçlanabileceği ve bunun da DEHB'nin patofizyolojisi ile ilişkili olan değişmiş dopaminerjik reaktivite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. DEHB olan 86 çocuktan oluşan bir örneklem değerlendirilmiş ve DEHB'li çocuklarda IL-1Ra 4-tekrar allel iletiminin arttığı, 2-tekrar allel iletiminin ise azaldığı bildirilmiştir (Segman ve ark., 2002). Bununla birlikte, daha büyük bir örnekte aynı sonuçlara ulaşılamamıştır (Misener ve ark., 2004). Diğer bir çalışmada, DEHB'li 119 çocuk ve 153 sağlıklı kontrol arasında IL-6 ve TNF-alfa gen polimorfizmleri incelenmiştir. DEHB ve kontrol grupları arasında IL-6 genindeki -174 polimorfizminin allelik ve genotipik frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiş ve hiperkinetik çocuklarda artan IL-6 C alleli saptanmıştır (Drtilkova ve ark., 2008). IL-6 geni -174 polimorfizminin davranışı, nöromodülatör ya da beyin dokusu gelişiminin düzenleyicisi olarak etkileyebileceği öne sürülmüştür (Jüttler ve ark. 2002).

Lasky-Su ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 958 ebeveyn-çocuk üçlüsü incelenmiş ve IL-16 genindeki iki SNP'nin DEHB'nin dikkat eksikliği alt tipiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lasky-Su ve ark., 2008). Aynı çalışma popülasyonunu kullanarak, genom çapında bir çalışma yürütülmüş ve düzenlenmiş nükleer faktör interlökin 3 geninin (NFIL-3) C allelinin DEHB'nin daha erken başlaması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lasky-Su ve ark., 2008). Smith ve arkadaşları tarafından, toplam 398 kişide 31 aday genden oluşan 164 tek nükleotid polimorfizmini (SNP) değerlendiren bir çalışmada ise sitokinle ilişkili bir gende, siliyer nörotrofik faktör reseptörü (CNTFR), bulunan 2 SNP'nin dikkat eksikliği semptom şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Smith ve ark., 2014). Ribases ve arkadaşları da CNTFR geni ile hem yetişkin hem de çocuk DEHB arasındaki ilişkiyi erişkin ve çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunda nörotrofik faktörleri kodlayan genler ile reseptörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada göstermiştir (Ribases ve ark., 2008). CNTFR, siliyer nörotrofik faktör reseptörünü kodlamaktadır ve nörogelişim ile nöron sağkalımında rol oynamaktadır (DeChiara ve ark., 1995). Birlikte ele alındığında, bu bulgular CNTFR'nin DEHB'nin gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Bildiğimiz kadarıyla, DEHB olan hastalarda sitokin düzeyini inceleyen ilk çalışma Mittleman ve arkadaşlarının OKB, DEHB ve şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) sitokin düzeylerini karşılaştırdığı çalışmadır. Bu çalışmada, OKB'li hastaların BOS'unda tip 1 sitokinlerde göreceli bir artış, şizofrenili hastalarda tip 2 sitokinlerde göreceli bir artış bildirilmiştir. DEHB olan hastalarda ise bu ikisi arasında bir BOS profili

saptanmış olup BOS'da TNF-beta daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmaya sağlıklı kontrollerin dahil edilmemesi DEHB'nin immünite ile ilişkisi hakkında çıkarım yapılmasını zorlaştırmıştır (Mittleman ve ark., 1997). 2010 yılında Oades ve arkadaşları glial hücrelerde işlev bozukluğunun DEHB endofenotipinde yer alabileceği hipotezinden yola çıkarak DEHB hastalarının periferik kanında glial bütünlüğü yansıtan sitokinle ilişkili nörotrofin S100B, glial işlevi düzenleyen kinürenin yolağındaki metabolitler ve triptofan metabolizmasını etkilediği düşünülen pro- ve anti-inflamatuar sitokinleri değerlendirmiştir. İncelenen 8 sitokinden 6'sının (IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16, IFN-gama) DEHB grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış fakat sonuçlar arasında anlamlılık bulunmamıştır. IL-1beta düzeyleri DEHB'li grupta daha düşük, TNF-alfa düzeyleri ise her iki grupta benzer olarak bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada kinürenin metabolik yolağındaki enzim aktivitelerini etkileyebileceği düşünülen pro- ve anti-inflamatuar sitokin oranları da değerlendirilmiştir. Sonuçlarda anlamlılık saptanmasa da TNF-alfa/IL-13 ve IL-1beta/IL-13 oranının DEHB olan grupta düşük olmaya yakın olduğu ve psikostimülan ilaçların pro/anti-inflamatuar sitokin oranlarını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (Oades ve ark., 2010). Oades ve arkadaşlarının yapmış olduğu ikinci çalışmada ise 8 sitokin (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16, IFN-gama ve TNF-alfa) düzeyinin hastalıkla ilişkili semptomlarla ve çalışmaya katılanlara uygulanan sürekli performans testi (SPT: sürdürülebilir dikkat, dürtüsellik ve değişkenlik) ölçümleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Sitokin düzeyleri ile DEHB belirtileri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiş ve IL-13 artışının dikkatsizlik, IL-16 artışının ise hiperaktivite-dürtüsellik semptomları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. SBT testi sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında ise anti-inflamatuar sitokin IL-16'nın artması ve pro-inflamatuar sitokinlerden TNF-alfa ve IL-6'nın azalması görev hataları ile pozitif olarak ilişkilendirilmiş ve sonuç olarak pro- ve anti-inflamatuar sitokin düzeylerinin bilişsel ya da motor davranışlar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Oades ve ark., 2010).

Oades ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir özgün çalışmada, DEHB'nin bilişsel ve semptomatik özelliklerinin altında yatan biyokimyasal belirteçlerin aynı şekilde annenin hamilelikte ve perinatal olarak yaşadığı bazı zorlukları yansıtabileceği varsayımına dayanarak DEHB'li çocuk ve ergenlerde inflammatuar belirteçlerle gebelik/perinatal özellikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, çocukluk döneminde serum IFN-gama seviyelerindeki artışın düşük doğum ağırlığı/kısa gebelik süresi ile, IL-16 seviyelerindeki artışın kötü bebek sağlığı ile, TNF-alfa seviyelerindeki düşüşün ise obstetrik

sorunların görülme sıklığı ile korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca, hamilelik sırasında maternal supplement alımının, DEHB olan çocuklarda TNF-alfa'daki azalma ve IL-10'daki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Oades ve ark., 2011). Omega-3 yağ asitlerinin, inflamatuvar mediatörler ve oksidatif strese azalmaya yol açabileceği hipotezinden yola çıkarak yapılan DEHB'li 103 çocuğu (6-12 yaş arası) kapsayan bir başka çalışmada, başlangıçta iki grup arasında farklılık olmamasına rağmen 8 haftalık omega-3 yağ asitleri ile tedaviden sonra DEHB'li grupta C-reaktif protein ve IL-6 düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiş ve bu sonuçla omega-3 yağ asidinin DEHB'de inflamasyonu azaltabileceği gösterilmiştir (Hariri ve ark., 2012). O'Shea ve arkadaşlarının serebral beyaz madde hasarı ve bilişsel bozulma için bir risk faktörü olan perinatal sistemik inflamasyonun çocukluk çağı davranış problemleriyle ilişkili olduğu hipotezini oluşturarak yaptığı bir çalışmada, 28 haftadan önce doğan 600 prematüre bebekte postnatal 1., 7. ve 14. günlerde inflamasyonla ilişkili 25 serum proteini ölçülmüş ve inflamatuvar protein seviyeleri ile davranışsal problemler arasındaki potansiyel ilişki değerlendirilmiştir. Ölçülen moleküller arasında, IL-6, TNF Reseptör-1 (TNF-R1) ve IL-8'in kalıcı veya tekrarlayan yükselmeleri, 2 yaşında artan dikkat problemleri riski ile korele saptanmıştır (O'Shea ark., 2014). Daha yakın tarihli bir çalışma, sitokin aracılı inflamasyonun DEHB'de önemli bir patojenik faktör olabileceğini desteklemiştir. Donfrancesco ve arkadaşları, Purkinje hücre antikorları pozitif olan DEHB tanımlı çocukların yüksek sitokin serum düzeyleri ile ilişkili pro-inflamatuvar aktivite gösterip göstermediğini araştırmıştır. DEHB olan 58 hasta ile 36 sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış ve DEHB olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek Anti-Yo antikorları ile serum IL-6 ve IL-10 seviyeleri tespit etmiştir (Donfrancesco ve ark., 2016). Erişkin örnekleme yapılan başka bir çalışmada ise, serum IL-6 ve TNF-alfa değerlendirilmiş fakat anlamlı sonuç bulunamamıştır (Corominas-Roso ve ark., 2017).

Allred ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada 28. haftadan önce doğan bebeklerden postnatal 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde alınan kan örneklerinde IL-1 beta, IL-6, IL-6 Reseptör (IL-6R), TNF-alfa, TNF-R1, TNF-R2 ve IL-8 düzeyleri ölçülmüş ve IL-6R, TNF-alfa ve IL-8'in artmış seviyeleri 10 yaşında değerlendirilen DEHB semptomlarının artmış riski ile ilişkili bulunmuştur (Allred EN ve ark., 2017). Obeziteli çocuk ve ergen örnekleminde serum inflamatuvar sitokin seviyeleri ile DEHB belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan başka bir çalışmada IL-6, IL-10 ve TNF-alfa seviyeleri ölçülmüş ve bu çalışmada, BMI ve karşı gelme belirtileri kontrol edildikten sonra bile IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri ile hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri

arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Cortese ve ark., 2019). 2018 yılında yapılan 57 kişiden oluşan DEHB hastaları ile 69 kişiden oluşan kontroller arasındaki oksidatif stres ve immün markerları (IL-1 beta, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF ve INF-gama) karşılaştıran çalışmada ise IL-5 seviyeleri DEHB hastalarında daha düşük saptanmış fakat ileri analizler sonucu anlamlılık kaybolmuştur (Verlaet ve ark., 2019).

Sonuç olarak, DEHB hastalarında sitokinleri inceleyen tüm bu çalışmaları incelediğimizde muhtemelen örneklem büyüklüklerinin küçük olması ve markerlar arasında yüksek bir heterojenlik bulunması sebebiyle bulguların yorumlanması zorlaşmış fakat sitokinlerin DEHB ile immünite ilişkisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir.

### 2.3. SİTOKİNLER

Sitokinler hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişimi kolaylaştıran hücre sinyal molekülleridir (Ramani ve ark., 2015). Makrofajlar, B lenfositler, T lenfositler ve vücut içinde hareketli olan mast hücreleri gibi immün hücreler tarafından üretilmekte olup immün hücrelerin yanı sıra, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitelyal ve stromal hücreler ve beyindeki mikroglia ve astrositler tarafından da salgılanmaktadır (Burgey ve ark., 2015; Enzerink ve Vaheri, 2011; Tsuruda ve ark., 2010; Barbierato ve ark., 2013). Sitokinler vücutta bağışıklık, hematopoez ve inflamatuvar olaylara aracılık ederek düzenlenmesinde ve immün hücre çoğalması ve farklılaşmasında temel rol oynamaktadır (Ramani ve ark., 2015). Sitokinler etkilerini hedef hücrelerde bulunan reseptörler üzerinden göstermekte ve uygun bir reseptöre bağlandıklarında, guanozin trifosfatase (GTP), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), Janus kinaz (JAK), transkripsiyon protein ailesi (STAT), tirozin-protein kinazı Tec ve protoonkogen tirozin-protein kinazı Src gibi hücre sinyal yollarının aktivasyonuna neden olmaktadır (Miłkowska ve ark., 2017).

Sitokinler, immün yanıt tipine göre pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler olarak iki gruba ayrılmaktadır. TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-12, IL-18 ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinler enfeksiyonlara karşı erken yanıtta ve inflamasyonun başlatılmasında ve/veya ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar (Meyer ve ark., 2009). IL4, IL-10, IL-13, IFN-alfa ve TGF-beta gibi anti-inflamatuvar sitokinler ise pro-inflamatuvar sitokin salınımının kontrolünde ve immün yanıtın azaltılmasında etkilidirler (Opal ve DePalo, 2000). Ayrıca sitokinler, salgılayan T helper hücre tipine göre de gruplandırılabilir. Naif T yardımcı hücreleri, antijenik stimülasyondan sonra, sitokin üretimi ve fonksiyonları ile tanımlanan Tip 1 T yardımcı (Th1), Tip 2 T yardımcı (Th2), T

regülatör (Treg) ve Tip 17 T yardımcı (Th17) hücrelerine farklılaşmaktadır (Zhu ve ark., 2010). Th1 hücrelerinin, hücre içi bakteri ve virüslere karşı hücresele bağışıklıkta ve multipl skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda yer aldığı bilinmektedir. Buna karşılık, Th2 hücreleri, hücre dışı parazitlere karşı immün yanıtta ve alerjik reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Th17 hücreleri, hücre dışı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı inflamatuvar yanıtı kontrol etmekte ve otoimmünite de rol oynamaktadır (Bettelli ve ark., 2008). Buna karşılık, Treg hücreleri, T yardımcı hücreler, monositler ve nötrofiller gibi diğer immün hücrelerin aracılık ettiği immün yanıtları hafifleterek anti-inflamatuvar bir rol oynamaktadır (Qiu ve ark., 2018; Wing ve ark., 2019). TNF-alfa, IFN-gama, IL-1, IL-6 ve IL-12 gibi sitokinler Th1 aracılı immün yanıtta; TGF-beta, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler Th2 aracılı immün yanıtta; IL-17 (IL-17A ve IL-17F), IL-21 ve IL-22 ise Th17 aracılı immün yanıtta görev almaktadır. (Harrington ve ark., 2005; Gaffen ve ark., 2014).

Sitokinler immün yanıtta önemli rol oynamakla birlikte aynı zamanda periferik- (PSS) ve merkezi sinir sisteminde (MSS) de çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Önceden belirtildiği gibi, sitokinler beyinde nöronlar, astrositler ve mikroglialar tarafından üretilmektedir. Periferik olarak üretilen sitokinler ise büyük boyutlarından ve hidrofilik özelliklerinden dolayı MSS'ye doğrudan kan-beyin bariyeri (KBB) üzerinden geçemedikleri için periferik sitokinlerin beyne geçişi humoral (antikor tutulumu ile), nöral ve hücresele yollar aracılığıyla olmaktadır. Bu yollar koroid pleksus ve sirkumventriküler organ gibi kan-beyin bariyerini sızdıran bölgeler aracılığı, serebral vasküler endotele bağlanıp prostaglandinler ve nitrik oksit gibi ikincil habercilerin üretilmesi, taşıyıcı moleküllere bağlanıp aktif transport yolu, periferik afferent sinir lifleri aracılığı ve sitokin salgılayan periferik olarak aktive edilmiş monositlerin beyin parankimine girişi gibi mekanizmaları içermektedir (Capuron L ve Miller AH, 2011). Sitokinler beyinde etkilerini nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin sistem, sinaptik plastisite ile hipokampal nörogenesis ve nöral döngülerde değişiklikler üzerinde göstermektedir (Jones ve Thomsen, 2013).

### **Sitokinler ve Nörotransmitter Metabolizması**

Pro-inflamatuvar sitokinler, MSS'deki nörotransmitterlerin sentezini, salınımı ve geri alınımı etkileyerek seviyelerini değiştirebilmektedir. İnflamatuvar sitokinler monoamin nörotransmitterlerin sentezini en az 2 yol üzerinden etkilemektedir. İlk olarak inflamatuvar sitokinler, triptofanın serotonine dönüşüm yolağında, indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) enzimini aktive ederek etkilemektedir. IDO'nun aktive olmasıyla serotoninin aminoasit

öncüsü triptofan kinürenine dönüşmekte ve triptofanın tükenmesi sonucu sentezlenen serotonin miktarı azalmaktadır (Dantzer ve ark., 2008). İnflamatuar sitokinlerin, monoamin nörotransmitterlerinin sentezini etkilediği diğer mekanizma ise, sırasıyla serotonin ve dopamin (ve aynı zamanda norepinefrin) sentezi için hız sınırlayıcı enzimler olan triptofan hidroksilaz ve tirozin hidroksilaz için temel bir enzim ko-faktörü tetrahidrobiopterinin (BH4) aracılığıyla olmaktadır. BH4, aynı zamanda argininin nitrik oksite (NO) nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından dönüştürülmesi için gerekli olan bir enzim ko-faktörüdür (Haroon ve ark., 2012). İnflamatuar sitokinler NOS'u NO üretmesi için uyarır ve NOS'un artan etkinliği reaksiyon sırasında dihidrobiopterin (BH2)'ye dönüştürülen BH4 kullanımını artırır. Artmış BH4 kullanımına ek olarak, inflammatuar sitokinler ayrıca hem azot hem de oksijen radikallerinin üretilmesi yoluyla oksidatif strese katkıda bulunurlar, oksidatif stres de BH4'ün dihidroksyanthopterinine geri dönüşümsüz olarak ilerlemesine ve sonuçta BH4 azalmasına neden olur (Neurauter ve ark., 2008).

İnflamatuar sitokinlerin, P38 MAPK gibi mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) içeren sinyal yollarını aktive ederek serotonin, norepinefrin ve dopamin geri alım pompalarının ekspresyonunu ve fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. TNF ve IL-1'in serotonin taşıyıcısının (SERT) ekspresyonunu ve aktivitesini in vitro olarak zaman ve doza bağlı bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir (Zhu ve ark., 2005,2006). MAPK yolları ayrıca, MAPK kinazın (MEK) aktivasyonunun, hücre hatlarında dopamin geri alımını arttırdığı gösterilmiş ve sıçan striatal sinaptozomlarının MAPK inhibitörleriyle tedavisiyle, dopamin geri alımındaki bir azalmayla ilişkilendirilmiştir (Moron ve ark., 2003).

İnflamatuar sitokinlerin nörotransmitter işlevini etkileyebildiği üçüncü bir mekanizma, salınım üzerindeki etkileridir. İnflamatuar sitokinlerin, glutamatın astrositlerden salınımını uyardığı ve glutamat taşıyıcılarının astrositik ekspresyonunu azaltarak artmış glutamat eksitotoksitesine yol açtığı gösterilmiştir (Miller ve ark., 2009; Ida ve ark., 2008; Matute ve ark., 2006). Ayrıca, IDO'nun aktivasyonu ile n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörünü doğrudan uyarabilen kinolinik asit (QUIN) üretimine yol açarak glutamaterjik sinyalleme katkıda buldukları da belirtilmiştir (Miller ve ark., 2009).

Son olarak, inflammatuar sitokinlerin, beyindeki GABA ve asetilkolin dahil olmak üzere diğer nörotransmitter sistemler üzerindeki etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, inflammatuar sitokinler ile bu nörotransmitter sistemleri arasındaki etkileşimlerle ilgili ortaya çıkan veriler bulunmaktadır (Miller ve ark., 2013). Örneğin, kemirgenlerde yapılan çalışmalar, GABA'nın, nükleer faktör kappaB (NF-kB) ve p38

MAPK sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltabileceğini göstermiştir (Lee ve ark., 2011). Bu bulgu, MSS'deki inflamasyonun GABAerjik tonu azaltabileceğini ve bu da inflamatuvar sitokin üretimini daha da artırabileceğini göstermektedir. Ek olarak, IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin, nöronal asetilkolinesteraz ekspresyonunu ve aktivitesini artırabildiği ve hipokampal nöronlardan asetilkolin salınımını doğrudan inhibe ettiği de gösterilmiştir. (Li ve ark., 2000; Rada ve ark., 1991).

### **Sitokinler ve Nöroendokrin Fonksiyon**

Pro-inflamatuvar sitokinler, IFN, TNF-alfa ve IL-6, HPA eksenini aktive eder ve böylece sistemik kortizol seviyelerini yükseltir (Beishuizen ve Thijs, 2003). Fizyolojik koşullar altında, HPA aktivasyonu, akut bir enfeksiyon veya hasar için oluşan stres yanıtına yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, kronik inflamasyon kronik hiperkortizolemiye bağlı zararlı etkiler oluşturabilir. Kronik hiperkortizolemi, glukokortikoid reseptör sentezinin ve hipofiz ve hipotalamusta reseptör duyarlılığın aşağı regüle edilmesine yol açarak HPA ekseninin negatif geri bildirim döngüsünü inhibe eder (Pace ve Miller, 2009). Ayrıca sitokinler HPA ekseninde negatif geri bildirim mekanizması işleyişini glukokortikoid reseptörünün ekspresyonu ve fonksiyonunu değiştirerek engellemektedir (Pace ve ark., 2007).

### **Sitokinler ve Nöral Plastisite**

Periferik inflamasyona aracılık eden TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler, MSS'de karmaşık fonksiyonel rollere sahiptir. Fizyolojik koşullar altında, bu sitokinler, hafıza gibi normal bilişsel işlevlere katkıda bulunurken nöronlara trofik destek sağlamak ve nörogenezi arttırmak için önemlidir (Bernardino ve ark., 2008; Goshen ve ark., 2007). Bununla birlikte, önemli veriler, MSS'deki sitokin ağlarının, aşırı ve/veya uzun süreli aktivasyonu durumunda, azalan nörotrofik destek, azalan nörogenez, artan glutamaterjik aktivasyon, oksidatif stres, ilgili hücre tiplerinde (örneğin astrositler ve oligodendrositler) apoptozun indüklenmesi ve glial/nöronal etkileşimler ve bilişsel fonksiyonun düzensizliği gibi bir takım anormalliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Goshen ve ark., 2007; Koove Duman, 2008; Ben Menachem-Zidon ve ark., 2008; Barrientos ve ark., 2003; Wu ve ark., 2007; Tilleux ve Hermans, 2007; Gavillet ve ark., 2008; Matute ve ark., 2006; Volterra ve Meldolesi, 2005; Pav ve ark., 2008; McTigue ve Tripathi, 2008; Rajkowska ve Miguel-Hidalgo, 2007; Ida ve ark., 2008; Buntinx ve ark., 2004; Li ve ark., 2008).

Hayvanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, periferik immün sitokin yolaklarının aktivasyonunun, davranış ve biliş için önemli olan beyin alanlarında proinflamatuvar sitokin üretiminin artmasına ve nörotrofik desteğin ve nörogenezin azalmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. (Dantzer ve ark., 2008; Koo ve Duman, 2008; Ben Menachem-Zidon ve ark., 2008; Barrientos ve ark., 2003; Wu ve ark., 2007). Örneğin, periferik olarak verilen lipopolisakkarid (LPS), bilişsel bozulmaya ve TNF-alfa ve IL-1'in hipokampal konsantrasyonlarının artmasına yola açar, bu durum da beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) ve reseptörünün, tirozin kinaz-B'nin, azaltılmış hipokampal ekspresyonu ve aynı zamanda azalmış hipokampal nörogenezi ile ilişkilidir (Wu ve ark., 2007).

Ayrıca sitokinler ve inflamatuvar mediatörler glutamat taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak, böylece glutamat geri alımını azaltarak, ve glutamat salınımını artırarak glutamatta artışa yol açar, bu artış da NMDA reseptörleri aracılığıyla eksitotoksisteye ve BDNF de dahil olmak üzere trofik faktörlerin üretiminin azalmasına neden olur (Tilleux ve Hermans, 2007; Volterra ve Meldolesi, 2005; Ida ve ark., 2008; Pitt ve ark., 2003; Bezzi ve ark., 2001; Haydon ve Carmignoto, 2006; Hardingham ve ark., 2002). TNF-alfa ve IL-1 gibi sitokinler, reaktif oksijen ve azot türlerini serbest bırakması için hem astrositleri hem de mikrogliaları indükleyerek QUIN ile kombinasyon halinde oksidatif stresi artırabilir bu durum da özellikle oksidatif hasara savunmasız olan nöron ve oligodendrositler gibi ilgili hücre tiplerini tehlikeye sokabilir (Schwarcz ve Pellicciari, 2002; Rios ve Santamaria, 1991; Gavillet ve ark., 2008; Matute ve ark., 2006; McTigue ve Tripathi, 2008; Ida ve ark., 2008; Buntinx ve ark., 2004; Li ve ark., 2008; Thornton ve ark., 2006).

### **Sitokinler ve Nöral Döngüler**

Sitokinlerin belirli beyin bölgelerine etkileri nörogörüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir. Sitokinler tarafından etkilenen beyin bölgeleri arasında bazal ganglionlar, dorsal anterior singulat korteks ve subgenuel anterior singulat korteks bildirilmiştir. Bazal ganglionlar motor aktivite ve motivasyonda önemli bir rol oynarken subgenuel ve dorsal ASK sırasıyla depresyon (subgenuel ASK) ve anksiyete, uyarılma ve alarm (dorsal ASK) ile ilişkilidir (Alexander ve ark., 1991; Eisenberger ve Lieberman, 2004).

#### **2.3.1 TNF-alfa**

TNF-alfa, enfeksiyonlara ve/veya inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler), T hücreleri, B hücreleri, endotel hücreleri, mast hücreleri ve

sinir hücreleri tarafından üretilen 233 aminoasitten oluşan protein yapıda bir pro-inflamatuar sitokindir (Vassalli, 1992; Sethi ve ark., 2008). Patojenlere immün yanıtın başlatılmasında önemli rol oynamaktadır, aynı zamanda bazı inflamatuvar otoimmün hastalıklarda kronik inflamasyon ve doku hasarı ile de ilişkilidir (Grivennikov ve ark., 2005; McInnes ve Schett, 2011; Kremer ve ark., 2003). TNF-alfa, hepatik lipogenezi uyararak ve adipositlerde lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek kaşeksi oluşumunda, malign veya transforme hücrelerde, viral olarak enfekte olmuş hücrelerde, T lenfositlerde ve epitel hücrelerinde apoptozis oluşumunda görev almakta ve çeşitli hücre tiplerinde büyüme, farklılaşma ve metabolizmayı da modüle etmektedir (Schottelius ve ark., 2004). TNF-alfa, TNF-R1 ve TNF-R2 adlı spesifik reseptörlere bağlanarak etkisini göstermektedir (Gosselin ve Rivest, 2007). TNF-R1 birçok dokuda ve hücre tipinde eksprese edilmekte, sitokin üretimi, NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve apoptozis dahil birçok TNF-alfa eylemine aracılık etmektedir (Bhardwaj ve Aggarwal, 2003).

Çok sayıda çalışma, TNF-alfa'nın fizyolojik seviyelerde mikroglia ve nöronlar tarafından eksprese edildiğini göstermiştir. MSS ve PSS hasarlanmasında ve kronik hastalıklarda ise aktive mikroglialar, nöronlar, oligodendrositler, reaktif astrositler, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve ependimal hücrelerde ekspresyonu artmaktadır (Sairanen ve ark., 2001; Gong ve ark., 1998; Badoer, 2010). Ayrıca, diğer sitokinler gibi, TNF-alfa, hem TNF-R1 hem de TNF-R2'yi içeren transitoz yoluyla sağlam kan beyin bariyerini geçerek bilişsel işlevleri etkilemektedir (Pan ve Kastin, 1999, 2002; Banks ve ark., 1995, 2002). TNF-alfa'nın beyinde nöroprotektif etkilerinin yanı sıra nörotoksik etkileri de mevcuttur (Imaizumi ve ark., 2000). Patofizyolojik olarak artmış TNF-alfa, sinaptik plastisitenin ve nörotrofik faktörlerin azalmasına neden olmakta ve nörojenezi olumsuz etkilemektedir (Clark ve Vissel, 2015; McCoy ve Tansey, 2008). Ek olarak, TNF-alfa glutamat aracılı sitotoksisiteyi dolaylı olarak astrositler üzerinde glutamat taşınımını inhibe ederek veya doğrudan sinapslarda iyonotropik glutamat reseptörlerinin lokalizasyonunu artırarak kuvvetlendirebilmektedir (Pickering ve ark., 2015). Nöroinflamasyon ve eksitotoksisite, nörodejeneratif sürecin tetikleyicileri ve sürdürücüleri olarak rol oynamakta ve yüksek TNF-alfa seviyeleri travmatik beyin hasarı, iskemi, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz (MS) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Goodman ve ark., 1990; Liu ve ark., 1994; Feuerstein ve ark., 1994; Fillit ve ark., 1991; Alvarez ve ark., 2007; Boka ve ark., 1994; Mogi ve ark., 1994; Sharief ve Hentges, 1991; Rieckmann ve ark., 1995; Poloni ve ark., 2000; Babu ve ark., 2008).

### 2.3.2 IL-1 Beta

IL-1beta enfeksiyon ve yaralanmaya karşı konak savunma yanıtında güçlü rol oynayan pro-inflamatuar bir sitokindir (Dinarello, 1996). Aynı zamanda IL-1 ailesinin en iyi karakterize edilen ve en çok çalışılan üyesidir (Lopez-Castejon ve Brough, 2011). IL-1beta, esas olarak monositler ve makrofajlar olmak üzere T hücreleri, NK hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (Wewers ve ark., 1997; Dinarello, 1996). IL-1beta, tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilen IL-1 reseptörü tip I (IL-1RI) ve IL-1 reseptörü tip II (IL-1RII)'ye bağlanarak etkisini gösterir. Doğal inhibitör IL-1Ra, hem IL-1RI hem de IL-1RII'ye bağlanarak etkisini antagonize eder (Dinarello, 1998). IL-1beta'nın bakteriler, mantarlar ve virüsler dahil olmak üzere patojenik organizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı inflammatuar yanıtta merkezi bir görevi bulunmaktadır. (Hsu ve ark., 2008; Gross ve ark., 2009; Kanneganti ve ark., 2006). Ayrıca IL-1beta, T lenfositlerin uyarılmasını, B hücre çoğalmasını, fibroblastların büyümesini, adezyon moleküllerinin indüklenmesini, diğer sitokinlerin ve inflammatuar mediatörlerin uyarılmasını içeren pleiotropik etkileri göstermektedir (Onozaki ve ark., 1985; Gramantieri ve ark., 1999).

Beyinde IL-1beta, esas olarak mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenmektedir. (Giulian ve ark., 1986; Davies ve ark., 1999). Periferik olarak üretilen IL-1beta ise diğer sitokinler gibi beyne ulaşarak etkilerini göstermektedir (Konsman ve ark., 2002). IL-1beta'nın beyinde nörotransmitter sentezi, salınması ve geri alımında, nöroendokrin aktivite, nörogenez ve sinaptik plastisite üzerinde etkileri olduğu gösterilmiş ve Alzheimer hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) demansı, ALS ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalık patogeneziyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Capuron ve Miller, 2011; Griffin ve ark., 2006; Liu ve Chan, 2014; Brabers ve Nottet, 2006; Xing ve ark., 2009; Meissner ve ark., 2010; Leal ve ark., 2013; Sudo ve ark., 2015).

### 2.3.3. IL-6

IL-6, 21-28 kDa standart atom ünitesi ağırlığında glikoprotein yapısında pro-inflamatuar bir sitokindir (Scheller ve ark., 2011). IL-6, temel olarak IL-1, TNF-alfa, interferonlar, LPS ve virüslerin indüklediği monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. IL-6, ortak bir reseptör ve sinyal dönüştürücü alt birimi olarak membran glikoproteini (gp130) üzerinden etkisini göstermektedir (Heinrich ve ark., 2001; Scheller ve ark., 2006). IL-6, T lenfositleri tanıyan antijenlerin aktivasyonuna katılmaktadır ve farklı sınıflarda immünoglobülinler üreten hücrelere farklılaşan B hücrelerine de etki etmektedir.

Aynı zamanda keratinositlerin büyümesini, nöronal farklılaşmayı sağlamakta ve vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) salgılanmasını uyarmaktadır. IL-6, akut faz protein üretiminin major bir uyarıcısıdır. TNF-alfa ve interferonlarla birlikte prostaglandin üretimini uyaran ve vücut sıcaklığını yükselten pirojenik etkilere sahiptir (Scheller ve ark., 2011). Ek olarak, IL-6, naif CD4 + T hücrelerinin, patojene özgü efektör Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlamakta ve TGF-beta kaynaklı Treg'lerin gelişiminin inhibisyonunu düzenlemektedir (Kimura ve Kishimoto, 2010; Tanaka ve ark., 2012). IL-6 kaynaklı Th17 hücrelerinin Treg hücreleri üzerindeki baskınlığı, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynayan immün toleransın bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda IL-6, RA, vaskülit, sistemik JIA ve Castleman hastalığı da dahil olmak üzere bir dizi otoimmün ve inflamatuvar bozuklukla ilişkili patolojik süreçlerle ilişkili bulunmuştur (Tanaka ve ark., 2014; Tanaka ve Kishimoto, 2014).

Santral sinir sisteminde astrositler ve mikroglialar tarafından IL-6 üretilmekte özellikle SSS hastalığı ve hasarında ya da güçlü nöronal aktivite durumunda nöronlar da IL-6 üretebilmektedir (Choi ve ark., 2014; Dong ve Benveniste, 2001; Farina ve ark., 2007; Arruda ve ark., 1998; Hans ve ark., 1999; Juttler ve ark., 2002; Ringheim ve ark., 1995; Sallmann ve ark., 2000). IL-1beta gibi bazı sitokinlerin, IL-6'yı üretmek için hem astrositleri hem de nöronları indüklediği gösterilmiştir (Aloisi ve ark., 1995; Bergamaschi ve ark., 2008; Norris ve ark., 1994; Ringheim ve ark., 1995; Tsakiri ve ark., 2008). Ayrıca periferde üretilen IL-6'nın da MSS'ye çeşitli mekanizmalarla ulaşabildiği gösterilmiş ve beyinde nöronal fonksiyon, sinaptik plastisite ve sinaptik iletim dahil olmak üzere birçok mekanizmada önemli rol oynadığı saptanmıştır (Erickson ve ark., 2012). Önemli olarak, birçok hayvan çalışması, IL-6'nın bellek ve öğrenme gibi bilişsel işlevleri değiştirebildiğini göstermiştir (Gruol, 2015).

#### **2.3.4. IL-10**

IL-10, molekül ağırlığı 18 kD olan "anti-inflamatuvar" sitokinlerden biridir ve temel olarak monositler/makrofajlar, Th2 hücreleri ve B hücreleri tarafından üretilir (Opalve DePalo, 2000). IL-10, IL-10 reseptörü 1 (IL-10R1) ve IL-10R2'den oluşan iki reseptörlü bir kompleks üzerinden etki gösterir (Donnelly ve ark., 1999). Th1 hücrelerinde IFN-gama, IL-2 ve TNF-alfa gibi diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek, immün ve inflamatuvar yanıtın azaltılmasına katkıda bulunur ve pro- ile anti-inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeyi sağlar (Potvin ve ark., 2008). IL-10 aktivitesi, T hücresi proliferasyonunu ve dendritik hücreler ile makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin

aktivasyonu engelleyerek hücre aracılı immün yanıtı azaltır (O'Garra ve ark., 2008). Ayrıca IL-10, nitrik oksit, serbest radikaller ve prostaglandin gibi inflamatuvar mediatörlerin üretimini de azaltır (Moore ve ark., 1993; Armstrong ve ark., 1996; Cunha ve ark., 1992; Mertz ve ark., 1994; Dokka ve ark., 2000). IL-10 anti-inflamatuvar aktivitesi sebebiyle, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların başlamasını ve ilerlemesini kontrol etmede önemli bir rol oynar (Zhou ve ark., 2005). Bununla birlikte, B hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder ve humoral bağışıklığı artırır (Freudenreich ve ark., 2010).

IL-10 ve IL-10 reseptörlerinin beyinde mikroglia ve astrosit tarafından sentezlendiği saptanmıştır (Ledeboer ve ark. 2002). MSS'de pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek pro-ve anti-inflamatuvar sitokin seviyeleri arasında bir denge kurulmasını sağlarlar. (Sawada ve ark., 1999). Bu nedenle, MSS'deki inflamatuvar yanıtın önemli bir modülatörü olarak kabul edilirler (Strle ve ark., 2001). Anti-inflamatuvar etkilerine ek olarak, IL-10 hem kortikal hem de serebellar granül nöronlarının hayatta kalmasını teşvik ederek nöronal canlılığa doğrudan etki eder (Bachis ve ark., 2001). IL10'un, glutamat ve NMDA kaynaklı hücre ölümünü in vitro olarak önlediği ve aynı zamanda dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu hafiflettiği de gösterilmiştir (Bachis ve ark., 2001; Qian ve ark., 2006). IL-10'un bu tür bir nöroprotektif rolü, hayvan modelinde ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda bildirilmiştir (Kiyota ve ark., 2012; Remarque ve ark., 2001; Arosio ve ark., 2004).

### **2.3.5 IFN-Gama**

IFN-gama, esas olarak aktive edilmiş CD4 + veya CD8 + T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilen, adaptif immünitinin yanı sıra doğal immünitide rol oynayan bir sitokindir (Billiau, 1996; Tau ve Rothman, 1999; Kroger ve ark., 2002; Ramana ve ark., 2002). Biyolojik etkileri, makrofajlar, DC'ler ve diğer birçok hedef hücrelerde bulunan reseptörle (IFN-gamaR) etkileşimi sonucu oluşur. Reseptör, bir ligand bağlayıcı alfa alt biriminden (IFNGR1) ve bir sinyal ileten beta alt biriminden (IFNGR2) oluşan bir heterodimerik komplekstir (Kak ve ark., 2018). Antiviral aktivite, antimikrobiyal aktivite ve antitümör aktivite dahil olmak üzere hem konak savunmasında hem de immün yanıtın düzenlenmesinde sayısız etkiye sahiptir. IFN-gama, Th1 immün yanıtları için gereklidir ve T hücresi farklılaşmasını, aktivasyonunu, homeostazını düzenler. Aynı zamanda NK hücrelerini aktive ederek sitotoksisiteyi ve hücre aracılı immün yanıtı artırır (Miller ve ark., 2009). Bu fonksiyonel özelliklere uygun olarak, IFN-gama, insüline bağımlı diabetes mellitus, myastenia gravis, tiroidit, lupus nefriti ve kresentik glomerülonefrit gibi

inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Nicoletti ve ark., 1996; Zhang ve ark., 1999; Alimi ve ark., 1998; Schwarting ve ark., 1998; Kitching ve ark., 1999).

IFN-gama, çoğunlukla Th1 lenfositleri ve NK hücreleri tarafından üretilse de sinir sistemi içerisinde nöronlar ve glial hücreler tarafından üretildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (De Simone ve ark., 1998; Xiao ve Link, 1998; Kubota ve ark., 2001). Ayrıca IFN-gama dahil olmak üzere birçok sitokin kan beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirebileceği göz önüne alındığında, IFN-gama'nın periferdeki yükselmeleri beyin gelişimini etkileyebilir ve yapısal değişiklikleri tetikleyebilir (Abbott ve ark., 2006). IFN-gama'nın, beyni etkilediğine yönelik öne sürülen mekanizmalardan birisi kinürenin yolağı üzerindeki etkisidir. IFN-gama, triptofanı kinürenine dönüştürenIDO enziminin temel indükleyicisi olup kinürenin yolağındaki nöroprotektif ve nörotoksik metabolitlerin oluşumunu sağlamaktadır (Campbell ve ark., 2014).

### **2.3.6 IL-17A**

TH17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17 sitokin ailesi, yapısal olarak IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25 olarak da bilinir) ve IL-17F olmak üzere 6 sitokin alt grubunu içermektedir (McGeachy ve ark., 2019). IL-17A, bir sistein düğümü kıvrım yapısı içeren yüksek oranda korunmuş bir C-terminusa sahip bir protein grubu olan IL-17 ailesinin en çok çalışılan üyesidir (Weaver ve ark., 2007). IL-17A başta CD4 T hücreleri olmak üzere makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve gama-delta ( $\gamma\delta$ -T) hücreleri tarafından salınmaktadır ve bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynamaktadır (Korn ve ark., 2009; Cua ve Tato, 2010). IL-17A, IL-17RA ve IL 17RC alt birimlerinden oluşan reseptör kompleksi (IL-17R) üzerinden etkisini göstermektedir. IL-17A, doku inflamasyonu ve çeşitli mikrobiyal patojenlere karşı konakçı savunmasında kritik bir rol oynamaktadır (Chen ve Kolls, 2017). IL-17A, farklı hücre tiplerinde granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa gibi sitokinleri ve CCL20 ve CXCL1 gibi kemokinleri indükleyerek inflamatuvar yanıtlara aracılık etmektedir. (Fossiez ve ark., 1996; Huang ve ark., 2007; Jones ve Chan, 2002; Kawaguchi ve ark., 2001; Laan ve ark., 1999; Moseley ve ark., 2003). IL-17A, doku inflamasyonunun güçlü indükleyicisi olmakla birlikte birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezi ile de ilişkilidir. Önemli kanıtlar, Th17 hücrelerini içeren IL-17A üreten hücrelerin psöriasis, romatoid artrit, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve astımda rol oynadığını göstermektedir (Korn ve ark., 2009).

IL-17A, beyinde mikroglia ve astrositler tarafından da salınmaktadır (Kawanokuchi ve ark., 2008; Hu ve diğeri, 2013). Normal beyin koşullarında IL-17A'nın, inflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretmek için glia'yı aktive ederek koruyucu bir cevap olarak nöroinflamasyonu indükleyebileceği ancak yüksek seviyedeki IL-17A'nın kan-beyin bariyerini bozduğu, Th17 ve diğeri inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu kolaylaştırarak nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir (Hu ve ark 2014; Kawanokuchi ve ark., 2008; Kebir ve ark., 2007).

## **2.4. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ**

Bu çalışmada araştırılması hedeflenen hipotezler şunlardır:

1. DEHB tanısı alan 8-18 yaş arası çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrol grubu arasında periferik dolaşımdaki TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeyleri açısından farklılık bulunmaktadır.

2. DEHB tanısı alan 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde DEHB belirti alanı ve şiddeti ile serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.

## **3. YÖNTEM VE ARAÇLAR**

### **3.1. ÖRNEKLEM**

Hasta grubu, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5'e göre DEHB tanısı konulan, Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak ek komorbideteleri dışlanan, 8-18 yaş aralığındaki 100 çocuk ve ergenden oluşturulmuştur.

Kontrol grubu, NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniği'ne başvuran, herhangi bir medikal ve psikiyatrik hastalık tanısı olmayan, 8-18 yaş aralığındaki 40 çocuk ve ergenden oluşturulmuştur.

### **DEHB Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 8-18 yaş aralığında olması,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış olması,

3. Hem hastadan hem de ebeveynlerinden çalışmaya katılımı kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onam alınmış olması,
4. Çocuk/ergen ve ebeveynlerinin okuma yazma biliyor olması ve klinik olarak ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması,

**DEHB Grubu için Araştırma Dışlama Kriterleri:**

1. DSM-5'e göre karşı olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, özgül öğrenme bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı,
2. Major fiziksel (kanser, diabetes mellitus gibi), romatolojik, alerjik veya nörolojik (epilepsi, serebral palsi, nörodejeneratif hastalıklar gibi) hastalık varlığı,
3. Çalışmaya alınma tarihinden önceki en az 3 aylık sürede herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması,
4. Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanmak
5. Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak (nezle ve diğer üst solunum yolları dahil) ve aktif enfeksiyon varlığı.

**Kontrol Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 8-18 yaş aralığında olması,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almaması,
3. Hem ebeveyninden hem de çocuk ve ergenden çalışmaya katılımı kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onam alınmış olması,
4. Çocuk/ergen ve ebeveynlerinin okuma yazma biliyor olması ve klinik olarak ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması,

**Kontrol Grubu için Araştırma Dışlama Kriterleri:**

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması,
2. Çalışmaya alınma tarihinden önceki en az 3 aylık sürede herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması,
3. Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanması,
4. Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak (nezle ve diğer üst solunum yolları dahil) ve aktif enfeksiyon varlığı,

### 3.2. YÖNTEM

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniğine başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan 8-18 yaş aralığındaki olgular DEHB grubuna dahil edilmiştir. NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Genel Polikliniği'ne başvurmuş olup herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan yaş ve cinsiyet olarak DEHB grubu ile eşleştirilen olgular ise sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların psikiyatrik tanı ve ek tanı taramaları Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak değerlendirilmiştir. Araştırmacılar tarafından sosyodemografik ve klinik veri formu muayene esnasında katılımcı ve ebeveynlerinden bilgi alınarak doldurulmuştur. DEHB belirti alanlarını değerlendirmek ve belirti şiddetini belirlemek amacıyla DEHB grubunun ebeveynleri ve öğretmenleri; kontrol grubunun ise sadece ebeveynleri Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay 1995)'ni doldurmuşlardır. Katılımcıların anksiyete ve depresyon belirti şiddetinin kontrol edilebilmesi için ise "Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)" ölçeği katılımcılar tarafından doldurulmuştur.

DEHB ve kontrol grubunu oluşturan katılımcılardan 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08.30-10.00 saatleri arası projenin amacını oluşturan sitokin düzeylerinin belirlenebilmesi için venöz kan örnekleri alınmıştır.

### 3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

#### 3.3.1.Sosyodemografik ve klinik özellikler veri formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen veri formu aracılığıyla çocuğun cinsiyeti, yaşı, eğitim durumu, kardeş sayısı, aile yapısı (ebeveynlerin yaşı, eğitim düzeyleri v.b.) gibi sosyodemografik özellikler ile kilo, boy, beden kitle indeksi (BKİ) persentil gibi klinik özellikler belirlenmiştir.

#### 3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T):

ÇDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Kaufman J ve ark., 1997). ÇDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme

yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler B ve ark., 2004).

### **3.3.3. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö)**

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüsellik sorgulayan 3, karşıt olma karşıt gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ercan ES ve ark., 2001).

### **3.3.4. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)**

Çocuk ve ergenlerde DSM-IV'e dayalı anksiyete bozuklukları ve depresyonu taramak amacıyla geliştirilmiştir. Ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur. Yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve major depresif bozukluk alt ölçekleri bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Görmez V ve ark., 2017).

## **3.4. Uygulama**

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Genel Polikliniği'ne başvuran araştırma için dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara ve ebeveynlerine araştırma ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan olgu ve ebeveynlerinden sözlü ve yazılı onam formu alınmıştır. Her iki gruptaki olguların araştırmacı tarafından boy ve kiloları ölçülüp sosyodemografik ve klinik özellikleri ilgili forma kaydedilmiştir. Tüm katılımcılara kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçeği ÇADÖ-Y ile DEHB grubunun ebeveyn ve öğretmenleri, kontrol grubunun ise ebeveynleri tarafından doldurulacak olan T- DSM- IV-Ö ölçeği verilmiştir.

Psikometrik değerlendirmenin yapıldığı gün sabah, 8 saatlik açlık sonrası, 08.30-10.00 saatleri arası katılımcılardan yaklaşık 5 ml venöz kan antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmış ve alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen,

Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 4.000 g hızda ve 5 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örneklerine ayrılmıştır. TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeyleri çalışılincaya kadar serum örnekleri -80 °C'de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklanmıştır. Çalışmaya katılanların serumlarında TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçülmüştür.

### **3.5. Hormonal inceleme**

#### **3.5.1. Serum TNF-alfa Düzeyinin Ölçümü**

Serum TNF- $\alpha$  düzeyinin ölçümü için DIAsource Human ELISA (KAP1751, DIAsource ImmunoAssays, Lovain-la-Neuve, Belçika) kiti kullanıldı. İnsan TNF- $\alpha$  düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikrolate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TNF- $\alpha$  sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplandı.

#### **3.5.2. Serum IL-1 beta Düzeyinin Ölçümü**

Serum IL-1 $\beta$  düzeyinin ölçümü için DIAsource Human ELISA (KAP1211, DIAsource ImmunoAssays, Lovain-la-Neuve, Belçika) kiti kullanıldı. İnsan IL-1 $\beta$  düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikrolate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-1 $\beta$  sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplandı.

#### **3.5.3. Serum IL-6 Düzeyinin Ölçümü**

Serum IL-6 düzeyinin ölçümü için DIAsource Human ELISA (KAP1261, DIAsource ImmunoAssays, Lovain-la-Neuve, Belçika) kiti kullanıldı. İnsan IL-6 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikrolate absorbands okuyucu xMark

(Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-6 sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplandı.

#### **3.5.4. Serum IFN- $\gamma$ Düzeyinin Ölçümü**

Serum IFN- $\gamma$  düzeyinin ölçümü için DIAsource Human ELISA (KAP1231, DIAsource ImmunoAssays, Lovain-la-Neuve, Belçika) kiti kullanıldı. İnsan IFN- $\gamma$  düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IFN- $\gamma$  sonuçları “**IU/ml**” olarak hesaplandı.

#### **3.5.5. Serum IL-10 Düzeyinin Ölçümü**

Serum IL-10 düzeyinin ölçümü için DIAsource Human ELISA (KAP1321, DIAsource ImmunoAssays, Lovain-la-Neuve, Belçika) kiti kullanıldı. İnsan IL-10 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-10 sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplandı.

#### **3.5.6. Serum IL-17A Düzeyinin Ölçümü**

Serum IL-17A düzeyinin ölçümü için Diaclone Human ELISA (850.940.192, Diaclone SAS, Besancon Cedex, Fransa) kiti kullanıldı. İnsan IL-17A düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-17A sonuçları “**pg/ml**” olarak hesaplandı.

### **3.6. Etik**

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihazı Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2018/1541 sayılı karar ile onay alınmıştır. Araştırmanın örnekleme alınan kişilere ve ebeveynlerine, değerlendirme ölçekleri uygulanmadan ve kan alımı yapılmadan önce araştırma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi

verilmiş sonrasında hem çocuk ve ergenlerden hem de ebeveynlerinden yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A kitleri için maddi destek N.E.Ü. Bilimsel Araştırmaları Projeleri Birimi tarafından 181518027 nolu proje kapsamında sağlanmıştır.

### 3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) veri tabanı programı ile incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar (DEHB ve kontrol grupları) arasındaki cinsiyet farklılıkları ki-kare testi analizi uygulanarak değerlendirilmiştir. Bütün değişkenler, dağılımının normal olup olmadığının belirlenmesi için, Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. DEHB ve kontrol grubunun yaş, BKİ persentil ve serum sitokin düzeyleri dağılım özelliğine göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

DEHB grubunda TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A serum düzey değerleri ile psikometrik ölçek puanları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca serum sitokin düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi değerlendirirken depresyon ve anksiyete semptom şiddeti ve cinsiyet dağılımı gibi karıştırıcı faktörlerin etkisinin kontrol edilebilmesi için lojistik regresyon yöntemi uygulanmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

100 DEHB'li olgu (73 erkek, 27 kız) ve 40 sağlıklı kontrol (23 erkek, 17 kız) olmak üzere toplam 140 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. DEHB ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı, yaş ve BKİ persentil bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2 = 3,185, p = 0,074; z = -0,047, p = 0,963; z = -0,046, p = 0,963$ , sırasıyla). Katılımcıların ortalama yaşları DEHB grubunda  $10,7 \pm 2,3$ , kontrol grubunda ise  $10,8 \pm 2,7$  olarak saptanmıştır. DEHB ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** DEHB ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	DEHB (n=100)		Kontrol (n=40)		İstatistiksel Analiz	
	n	%	n	%	$\chi^2$	p
Cinsiyet, Erkek/Kız	73/27	73/27	23/17	57,5/42,5	3,185 <sup>a</sup>	0,074
	Ort	SS	Ort	SS	z	p
Yaş, Yıl	10,78	2,39	10,85	2,70	-0,047 <sup>b</sup>	0,963
BKİ persentil	59,84	30,05	60,71	26,94	-0,046 <sup>b</sup>	0,963

n= olgu sayısı, %: Olgu yüzdesi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, a: Pearson Ki-Kare Testi, b: Mann Whitney-U testi

DEHB ile kontrol grubu T-DSM-IV-Ö ebeveyn puanları açısından karşılaştırıldığında T-DSM-IV-Ö ebeveyn DE, HA-D, KOKG ve DB alt ölçek puanları DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $z = -8,486$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -6,166$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -4,646$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -1,988$ ,  $p < 0,047$ , sırasıyla).

ÇADÖ-Y çocuk ve ergen formu toplam içe atım ve toplam anksiyete puanları DEHB grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ( $z = -4,528$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = 4,298$ ,  $p < 0,001$ , sırasıyla). Ayrıca ÇADÖ-Y çocuk ve ergen formu YAB, SAB, PB, AAB, OKB ve MDD alt ölçek puanları da anlamlı olarak DEHB grubunda yüksek bulunmuştur ( $z = -4,215$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -3,179$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -3,628$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -3,322$ ,  $p < 0,001$ ;  $z = -3,421$ ,  $p < 0,001$  ve  $z = -4,528$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tablo 2.** DEHB ve Kontrol Grubu ile Ebeveynlerine Verilen Klinik Değerlendirme Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler	DEHB (n=100)		Kontrol (n=40)		İstatistiksel Analiz	
	Ort	SS	Ort	SS	z	p
<b>T-DSM-IV-Ö Ebeveyn</b>						
DE	13,46	5,26	3,01	2,85	-8,486	<0,001
HA/D	10,92	6,81	3,57	3,10	-6,166	<0,001
KOKG	7,82	5,04	3,81	3,80	-4,646	<0,001
DB	1,37	2,04	0,88	2,02	-1,988	0,047
<b>ÇADÖ-Y Çocuk</b>						
ÇADÖ-Y Toplam İçer Atım	43,28	25,02	23,65	15,05	-4,528	<0,001
ÇADÖ-Y Toplam Anksiyete	35,09	20,06	19,90	12,35	-4,298	<0,001
ÇYAB	7,35	5,85	3,82	2,58	-4,215	<0,001
ÇSAB	10,15	6,35	6,52	4,85	-3,179	0,001
ÇAAB	6,14	4,15	3,82	3,68	-3,322	0,001
ÇPB	5,83	5,50	2,52	2,89	-3,628	<0,001
ÇMDB	8,29	5,60	3,97	3,59	-4,528	<0,001
ÇOKB	5,62	3,91	3,20	3,23	-3,421	0,001

T-DSM-IV-Ö: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği; DE: Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği, HA/D: Hiperaktivite ve Dürtüsellik Alt Ölçeği, KOKG: Karşıt Olma-Karşı Gelme Alt Ölçeği, DB: Davranım Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; AAB: Ayrıntılı Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, PB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, MDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği, OKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği; Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma.

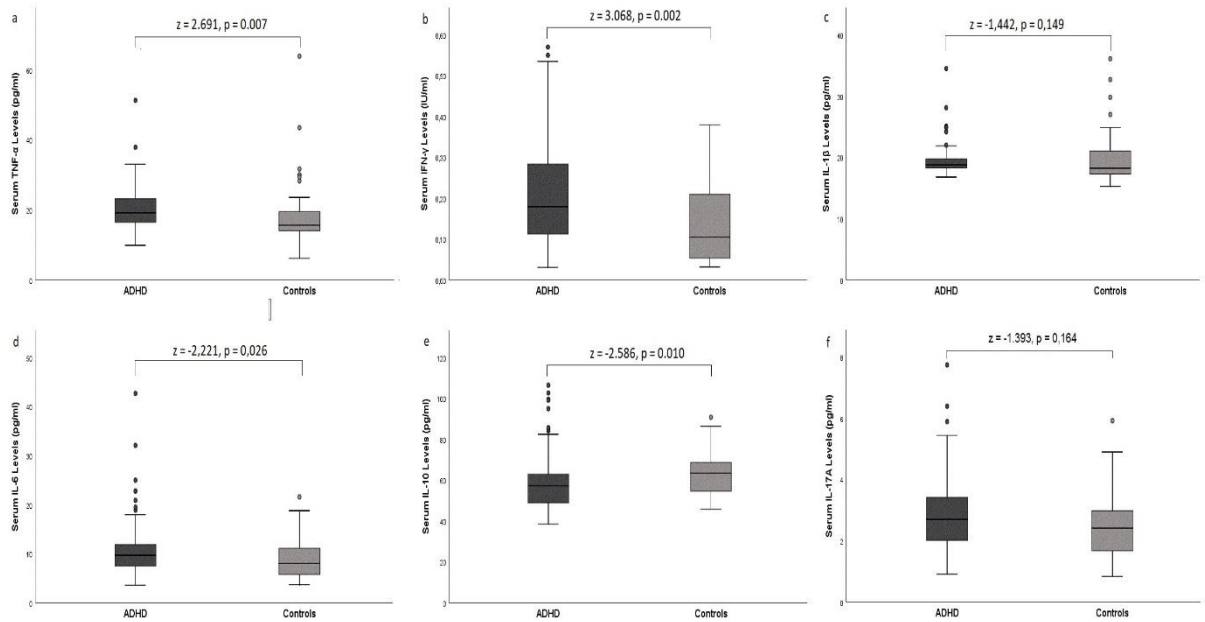
Sitokin düzeyleri (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17) Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldığında DEHB grubunda, kontrol grubuna göre, TNF-alfa, IL-6, IFN-gama serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ( $z = -2.691$ ,  $p < 0.007$ ;  $z = -2.221$ ,  $p < 0.026$ ;  $z = -3.068$ ,  $p < 0.002$ , sırasıyla), IL-10 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $z = -2.586$ ,  $p = 0.010$ ). Ancak IL-1beta ve IL-17A serum düzeyleri açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ( $z = -1.442$ ,  $p = 0.149$ ;  $z = -1.393$ ,  $p < 0.164$ , sırasıyla). DEHB tanılı olgular ile kontrol grubunda bulunan sağlıklı olguların serum sitokin düzeyleri Tablo 3 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Sitokin Düzeyleri

	DEHB (n=100)	Kontrol (n=40)	İstatistiksel Analiz		
			z	p	r (etki gücü)
TNF-alfa (pg/ml)	20,06 ± 6,16	18,98 ± 10,24	-2,691	0,007	0.014
IL-1 beta (pg/ml)	19,60 ± 2,53	20,03 ± 4,44	-1,442	0,149	0.048
IL-6 (pg/ml)	10,76 ± 5,64	8,95 ± 3,96	-2,221	0,026	0.067
IFN-gama (IU/ml)	0,20 ± 0,13	0,14 ± 0,09	-3,068	0,002	0.035
IL-10 (pg/ml)	58,99 ± 14,44	63,23 ± 10,75	-2,586	0,010	0.014
IL-17A (pg/ml)	2,86 ± 1,28	2,52 ± 1,13	-1,393	0,164	0.051

n= olgu sayısı, Mann Whitney-U testi

**Şekil 1.** DEHB ve Kontrol Grubunun Serum TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeyleri



TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IFN-gama, IL-10 ve IL-17A serum düzeylerinin T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları ile ÇADÖ-Y toplam puan ve alt ölçek puanları arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Spearman korelasyon analizinde IFN-gama ile ÇADÖ-Y alt ölçeği olan ÇAAB puanı ( $p = 0,006$ ,  $r_s = 0,275$ ) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. IL-6 ile T-DSM-IV-Ö öğretmen DE alt ölçek puanı ( $p = 0,031$ ,  $r_s = 0,223$ ) arasında, IL-1beta ile T-DSM-IV-Ö öğretmen HA/D alt ölçek puanı ( $p = 0,033$ ,  $r_s = 0,221$ ) arasında, IL-10 ile T-DSM-IV-Ö öğretmen KOKB alt ölçek puanı ( $p = 0,022$ ,  $r_s = 0,237$ ) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer değişkenler arasında ise herhangi bir anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** DEHB Tanılı Olguların Serum Sitokin Düzeylerinin T-DSM-IV-Ö Öğretmen, Ebeveyn, ÇADÖ-Y Toplam Puan ve Alt Ölçekleriyle Olan İlişkinin Araştırılması

Değişkenler	TNF-alfa		IL-1 beta		IL-6		IFN-gama		IL-10		IL-17A	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>T-DSM-IV-Ö Öğretmen</b>												
DE	0,014	0,894	0,128	0,218	0,223*	0,031	0,008	0,936	0,143	0,169	-0,019	0,858
HA/D	-0,025	0,814	0,221*	0,033	0,187	0,070	-0,039	0,713	0,117	0,261	-0,070	0,505
KOKG	0,154	0,137	0,133	0,201	0,093	0,371	0,089	0,392	0,237*	0,022	0,057	0,588
DB	0,065	0,532	0,147	0,158	-0,006	0,958	0,102	0,328	0,088	0,401	-0,008	0,939
<b>T-DSM-IV-Ö Ebeveyn</b>												
DE	0,026	0,796	0,141	0,160	0,075	0,457	0,121	0,230	0,017	0,864	-0,115	0,255
HA/D	-0,131	0,194	0,099	0,326	0,025	0,805	0,107	0,289	0,133	0,186	0,053	0,601
KOKB	-0,151	0,133	0,085	0,399	-0,042	0,679	0,072	0,478	0,118	0,243	-0,050	0,619
DB	-0,051	0,617	0,118	0,243	0,014	0,887	0,030	0,764	0,057	0,572	-0,087	0,388
<b>ÇADÖ-Y Çocuk</b>												
ÇTA	0,074	0,464	0,132	0,192	-0,043	0,669	0,162	0,108	0,124	0,219	-0,053	0,601
ÇİA	0,054	0,594	0,131	0,193	-0,027	0,792	0,155	0,123	0,114	0,258	-0,040	0,694
ÇYAB	0,049	0,629	0,148	0,141	-0,118	0,244	0,124	0,218	0,151	0,134	-0,036	0,719
ÇSAB	0,037	0,714	0,152	0,131	-0,050	0,621	0,010	0,925	0,008	0,933	-0,095	0,346
ÇAAB	-0,056	0,581	0,086	0,394	-0,077	0,444	0,275**	0,006	0,127	0,208	0,067	0,505
ÇPB	0,059	0,558	-0,002	0,988	-0,057	0,574	0,072	0,479	0,145	0,150	-0,049	0,627
ÇMDB	0,057	0,572	0,038	0,706	0,027	0,791	0,146	0,146	0,058	0,565	0,050	0,619
ÇOKB	0,049	0,629	0,140	0,166	0,041	0,683	0,177	0,079	0,080	0,431	-0,029	0,778

T-DSM-IV-Ö: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği; DE: Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği, HA/D: Hiperaktivite ve Dürtüsellik Alt Ölçeği, KOKG: Karşıt Olma-Karşı Gelme Alt Ölçeği, DB: Davranım Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; AAB: Ayrılmak Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, PB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, MDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği, OKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği \*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ .

DEHB ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı, anksiyete ve depresyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlılığa yakın düzeyde farklılık olması nedeniyle serum sitokin düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişki lojistik regresyon analiziyle de incelenmiş ve ÇADÖ-Y toplam anksiyete, ÇMDB ve cinsiyet dağılımının bu ilişkiye etkisi kontrol edilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda IFN-gama ( $\beta = 6,124$ ,  $p = 0,019$ ) ve IL-10 ( $\beta = -0,036$   $p = 0,040$ ) serum düzeylerinde DEHB ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Cox & Snell  $R^2 = 0.263$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0.377$ ). Sonuçlar Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	Beta	S.E	Wald	Df	Sig	Exp(B)	Güven Aralığı
TNF-alfa	0,034	0,031	1,178	1	0,278	0,966	0,909 – 1,028
IL-1 beta	-0,132	0,074	3,177	1	0,075	1,141	0,987 – 1,319
IL-6	0,073	0,055	1,784	1	0,182	0,929	0,834 – 1,035
IFN-gama	6,124	2,608	5,514	1	0,019	0,002	0,000 – 0,363
IL-10	-0,036	0,017	4,213	1	0,040	1,036	1,002 – 1,072
IL-17A	0,122	0,207	0,345	1	0,557	0,885	0,590 – 1,329
ÇADÖ-Y	-0,028	0,022	1,611	1	0,204	0,972	0,930 – 1,016
ÇMDB	-0,113	0,086	1,742	1	0,187	0,893	0,755 – 1,056
Cinsiyet	0,417	0,491	0,722	1	0,396	1,518	0,580 – 3,973

ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş Toplam Puan; ÇMDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada DEHB'li 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama ve IL-17A düzeylerinin, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ve bu düzeylerin DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde DEHB belirti şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğinin incelenmesi amaçlanmıştır. DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum TNF-alfa, IL-6, IFN-gama düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek, IL-10 düzeyinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın IL-1beta ve IL-17A düzeylerinde DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Logistik regresyon analizinde DEHB ile sitokinler arasındaki ilişkide potansiyel karıştırıcı faktörler olan depresyon, anksiyete ve cinsiyet dağılımı kontrol edildiğinde DEHB ile yüksek serum IFN-gama ve düşük serum IL-10 düzeyleri arasındaki ilişkinin devam ettiği, diğer ilişkilerin ise kaybolduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda DEHB grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum IFN-gama düzeyi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiş ve depresyon ile anksiyete skorları gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde de bu anlamlılık devam etmiştir. Literatürde DEHB'de IFN-gama düzeyini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmakta olup bu çalışmalarda DEHB ve kontrol grubu arasında IFN-gama düzeyleri açısından farklılık bildirilmemiştir (Oades ve ark., 2010; Donfrancesco ve ark., 2016; Verlaet ve ark., 2019). Oades ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada, DEHB tanısı alan 21 olgu kontrol grubu ve medikal tedavi alan DEHB grubu ile karşılaştırılmış, DEHB ve kontrol grubu arasında IFN-gama düzeyinde farklılık saptanmamıştır (Oades ve ark., 2010). Donfrancesco ve arkadaşları, Purkinje hücre antikoru pozitif olan DEHB tanılı çocukların yüksek sitokin serum düzeyleri ile ilişkili pro-inflamatuar aktivite gösterip göstermediğini incelemek için DEHB olan 58 hasta ile 36 sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış ve IFN-gama düzeyinde farklılık saptamamıştır (Donfrancesco ve ark., 2016). Verlaet ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise 6-12 yaş arası 57 kişiden oluşan DEHB hastaları ile 69 kişiden oluşan kontrol grubu diyet alışkanlıkları ve ebeveynleri tarafından doldurulan ölçekle katılımcıların anksiyete ve davranış sorunları kontrol edilmiş, ancak plazma IFN-gama düzeyinde farklılık bildirilmemiştir (Verlaet ve ark., 2019). Bizim bilgilerimize göre, çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak, IFN-gama düzeyinin depresyon ve anksiyete düzeyinden bağımsız şekilde DEHB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandığı ilk çalışmadır.

Literatürde IFN-gama'nın beyin üzerinde çeşitli etkilerinin olması ve diğer psikiyatrik hastalıklarla da ilişkili olduğunun gösterilmesi göz önüne alındığında DEHB ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu etkilerinden biri, IFN-gama'nın DEHB ve diğer psikiyatrik bozukluklarda rol oynuyor olabileceği öne sürülen triptofan-kinürenin yolağı üzerindeki etkisidir (Oades ve ark., 2010; Jemli ve ark., 2017; Evangelisti ve ark., 2017). IFN-gama'nın triptofan metabolizmasında rol oynayan kinürenin yolağının hız sınırlayıcı enzimi olan indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO)'nın en güçlü transkripsiyonel indükleyicisi olduğu bilinmektedir (Taylor ve Feng, 2001). Her ne kadar IDO aktivitesi patolojik olmayan koşullarda minimum olsa da sitokinler tarafından aktive edildiğinde triptofanı serotonin yerine kinürenine dönüştürür ve serotoninin azalmasına katkıda bulunur (Dantzer ve ark., 2008). DEHB'de yapılan birçok çalışmada serotonin düzeylerinin düşük bildirilmesi, artmış IFN-gama'nın IDO enzimini indükleyerek serotonin sentezi yerine triptofan ve kinürenin metabolitlerinin üretilmesini ve dolayısıyla serotonin sentezinde azalmaya neden olabilmesi varsayımını desteklemektedir (Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999; Crockett ve ark., 2009). En son yapılan bir çalışmada da triptofan yıkım indeksi (yani, kinürenin/triptofan oranı) DEHB'den etkilenen çocuklarda belirgin şekilde daha yüksek bildirilmiş, bu durumun da DEHB'de triptofanın büyük oranının IDO tarafından metabolize edilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Evangelisti ve ark., 2017). Ayrıca, IFN-gama'nın kinürenin yolağını aktive etmesi sonucu oluşan metabolitler nöroprotektif veya nörotoksik olarak etki göstererek de DEHB patogenezinde rol oynayabilir (Oades ve ark., 2010; Aarsland ve ark., 2015; Evangelisti ve ark., 2017). Oluşan metabolitlerden kinürenik asitin,  $\alpha 7$  nikotinik asetilkolin reseptör ( $\alpha 7nAChR$ ) ve NMDA reseptörünü aktivasyonunu inhibe ettiği; kinolinik asidin, NMDA reseptörlerini aktive ederek, glutamatın astroglial geri alımını inhibe ederek ve glutamin sentez aktivitesini azaltarak glutamata arttırdığı ve artan glutamat düzeyleri ile birlikte nöronal eksitotoksikite ve apoptozis ile sonuçlanan oksidatif strese neden olduğu; ksantürenik asitin ise, veziküler glutamat taşıyıcılarını inhibe ederek ve mGlu2 ve mGlu3 metabotropik glutamat reseptörlerini aktive ederek glutamat salımını modüle ettiği gösterilmiştir (Zmarowski ve ark., 2009; Reynolds ve ark., 1989; Schwarcz ve Pellicciari, 2002; Tavares ve ark., 2002; Guillemine ve ark., 2005; Neale ve ark., 2013; Fazio ve ark., 2017; Nicoletti ve ark., 2011). Glutaminerjik nörotransmisyonun DEHB patogenezinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiş olup artmış IFN-gama seviyesinin bu metabolitler aracılığıyla DEHB patogenezine katkısının olabileceği düşünülebilir (Moore ve ark., 2006; MacMaster ve ark., 2003; Carrey ve ark., 2007; Miller ve ark., 2014; Bollmann ve ark., 2015). Ayrıca, nörotoksik kinürenin metabolitlerinden 3-

hidroksikinüreninin (3HK) serbest radikalleri ve nöronal apoptozu indükleyerek sinaptik budanmada rol oynadığı öne sürülmüştür. DEHB’de bilişsel işlevler, dikkat, yürütücü işlevlerden sorumlu dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve insular korteks gibi beyin bölgelerinde gözlenen morfolojik değişikliklerin altında yatan sebebin anormal sinaptik budanma olabileceği ve bu metabolitin de DEHB patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Okuda ve ark., 1998; Oades ve ark., 2010).

Mikroglia, beynin mononükleer fagositleridir ve beyin gelişimi, sinaptogenez ve sinaptik budanmada büyük rol oynar. Bununla birlikte, mikroglial hücrelerin nöroproteksiyonda da bir rolü vardır. Artmış olarak saptanan IFN-gama MSS’de mikrogliaı aktive ederek, IL-6 ve TNF-a gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretilmesine neden olabilir ve nöroproteksiyon ile nörojenezi olumsuz yönde etkileyebilir (Monji ve ark., 2009). Bir başka çalışmada, IFN-gama’nın dendritik retraksiyonu indüklediği ve sıçan nöronlarının kültüründe sinaps oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Andres ve ark., 2008). Dendritik retraksiyon nörogelişim ve deneyim bağımlı sinaptik remodeling sırasında sinaptik budanma için önemlidir. Bununla birlikte, aşırı sinaptik budanmanın şizofreni gibi nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili fonksiyonel kusurlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Jemli ve ark., 2017). Bu bilgilere göre, artmış IFN-gama seviyeleri sinaptik budanmayı artırarak ya da nörojenezi etkileyerek DEHB patogenezinde rol oynuyor olabilir.

Çalışmamızda serum IL-10 düzeyi DEHB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmış ve depresyon ile anksiyete puanları gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde de anlamlılık devam etmiştir. Literatürde çok az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, genel olarak yapılan çalışmalar bizim sonucumuzdan farklı olarak IL-10 düzeyi ile DEHB arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Oades ve ark., 2010; Verlaet ve ark., 2019) Donfrancesco ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada ise Purkinje hücre antikoru pozitif olan DEHB tanılı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek serum IL-10 seviyeleri tespit edilmiş ve artan IL-10 seviyesinin koruyucu bir rol oynadığı varsayımıyla serebellum hasarını aza indirmesiyle ilişkilendirilmiştir (Donfrancesco ve ark., 2016). DEHB ile IL-10 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmalarda örneklem büyüklüğünün küçük olması, komorbid durumların dışlanmaması ve aynı zamanda karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmemesi bizim sonuçlarımızdan farklı sonuçlar bildirilmesinde etkili olması olasıdır. Çalışmamız psikofarmakolojik tedavi kullanımı olmayan pür DEHB’li çocuk ve ergenlerde serum IL-10 düzeyinin, depresyon ve

anksiyete semptomlarından bağımsız bir şekilde, düşük olduğunu bildiren ilk çalışma olması yönünden önemlidir.

IL-10, ligand aracılı ölüm yolunda yer alan başlatma sinyallerini ve apoptotik efektör moleküllerini bloke ederek, immün yanıt sırasında indüklenen çeşitli proapoptotik faktörlerden MSS hücrelerini korumaktadır (Ashkenazi ve Dixit, 1998). IL-10, TNF-alfa'nın neden olduğu astrositlerin ölümünü ve NMDA kaynaklı eksitotoksisteyi inhibe ederek kortikal ve serebellar nöronların öldürülmesini engellemektedir (Pahan ve ark., 2000; Grilli ve ark., 2000; Bachis ve ark., 2001). Bu bulgularla tutarlı olarak, IL-10 hem progenitör hem de farklılaşmış oligodendrositlerin ve serebellar granüler hücrelerin hayatta kalmasını teşvik etmektedir (Molina-Holgado ve ark., 2001; Bachis ve ark., 2001). IL-10'un, sinir büyüme faktörü gibi nörotrofinlerin ekspresyonunu indükleyerek nöronal sağkalımı desteklediği de gösterilmiştir (Brodie, 1996). Ayrıca IL-10'un mikroglia veya makrofaj kaynaklı inflamatuvar mediatör salınımını (TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi sitokinler, in vivo ve in vitro glial hücrelerde reaktif oksijen türleri ve NO üretimi) inhibe ederek dopaminerjik nöronlar üzerindeki nöroprotektif etkisi gösterilmekle birlikte, IL-10'un değişmiş işlevselliğinin dopamin dengesini etkileyebileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır (Molina-Holgado ve ark., 2001; Arimoto ve diğerleri, 2007; Platzer ve ark., 2000). Bir çalışmada saptanan azalmış IL-10'un dopaminerjik nöronlar üzerindeki nöroprotektif etkisinin azalmasıyla şizofrenide bilişsel bozulmayla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Xiu ve ark., 2014). Bu bilgiler göz önüne alındığında, çalışmamızda saptanan düşük IL-10 düzeyi hem beyinde hem de dopaminerjik nöronlarda nöroprotektif rolününün azalmasıyla birlikte DEHB etiopatogenezinde rol oynayabilir. IL-10'un DEHB'de rol oynayabileceği diğer bir mekanizma ise, triptofan-serotonin yolağında yer alan IDO'nun pro-inflamatuvar sitokin kaynaklı ekspresyonunu baskılamasıdır (Tu ve ark., 2005). IL-10'un IDO'yu inhibe etmesiyle, triptofan metabolizmasını serotonin sentez yoluna doğru kaydırarak serotoninin azalmasını önleyebilir. Ayrıca daha önce bahsedilmiş olan kinürenin yolağındaki nörotoksit metabolitlerin oluşumu da engellenmiş olur. Çalışmamızda tespit edilen düşük IL-10 düzeyi IDO'yu baskılayamayarak hem serotonin sentezinde azalmaya hem de kinürenin yolağındaki toksik metabolitlerin üretilmesine neden olarak DEHB'nin etiopatogenezinde rol oynuyor olabilir. Bu durum çalışmamızda saptanan yüksek IFN-gama'nın düşük IL-10 tarafından inhibe edilememesiyle ve sonuç olarak yüksek IFN-gama'nın zararlı etkilerinin önlenememesiyle de ilişkili olabilir. Ancak bu ilişkiyi ortaya koyabilmek için konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda DEHB grubunda serum TNF-alfa düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Buna karşın, depresyon ve anksiyete gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde bu anlamlılık kaybolmuştur. DEHB ile TNF-alfa düzeyi arasında ilişki olabileceğine dair literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. (Oades ve ark., 2010, Oades ve ark., 2011, Donfrancesco ve ark., 2016, Corominas-Roso ve ark., 2017, Cortese ve ark., 2019). Erişkin yaş grubu ile çocuk ve ergen yaş grubunu kapsayan bu çalışmaların çoğunda serum/plazma TNF-alfa düzeyinde DEHB ve kontrol grubu arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Oades ve ark., 2010, Oades ve ark., 2011, Donfrancesco ve ark., 2016, Corominas-Roso ve ark., 2017). Öte yandan, TNF-alfa düzeyi ile DEHB belirtilerinin ilişkili olduğuna dair bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, 28 haftadan önce doğan 600 prematüre bebekte postnatal 1., 7. ve 14. günlerde TNF-R1'in kalıcı veya tekrarlayan yükselmeleri, 2 yaşında artan dikkat problemleri riski ile korele saptanmıştır (O'Shea ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada, 28. haftadan önce doğan bebeklerden postnatal 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde ölçülen ve artmış olarak saptanan TNF-alfa düzeyleri, olguların 10 yaşına ulaştıklarında değerlendirilen DEHB semptomlarının artmış riski ile ilişkili bulunmuştur (Allred ve ark., 2017). 6-18 yaş arası 52 obeziteli çocuk ve ergen örnekleminde oluşan başka bir çalışmada ise serum TNF-alfa seviyeleri ile, BMI ve karşı gelme belirtileri kontrol edildikten sonra bile, hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Cortese ve ark., 2019). TNF-alfa, sinir sistemi içinde nöroprotektif ve nörodejeneratif etkileri olan pro-inflamatuar bir sitokindir (Cheng ve ark., 1994; Gemma ve ark., 2007; Pan ve Kastin, 2001; Schwartz ve ark., 1991; Perry ve ark., 2001). TNF-alfa'nın hem glutamat eksitotoksitesisi (yani, astrositler üzerindeki glutamat taşıyıcılarını inhibe ederek) ve transmisyonunda rol alarak hem de bir-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik (AMPA) reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu düzenleyerek sinaptik plastisiteyi etkileyebileceği gösterilmiştir (Pickering ve ark., 2005; Beattie ve ark., 2002; Albensi ve Mattson, 2000). Bununla birlikte, TNF-alfa'nın aracılık ettiği glial-nöronal homeostatik sinaptik plastisitesinin ise öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Bains ve Oliet, 2007; Turrigiano, 2006; Turrigiano, 2007). Yapılan çalışmalarda TNF-alfa nakavt farelerin bilişsel bozukluklar gösterdiği ve TNF-alfa genindeki polimorfizmlerin insanlarda yürütücü işlevleri etkileyebileceği bildirilmiştir (Baune ve ark., 2008; Beste ve ark., 2010). 2017 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında da DEHB hayvan modelinde saptanan düşük TNF-alfa seviyesinin DEHB'de görülen bilişsel bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Leffa ve ark., 2017). Bu bilgiler, TNF-alfa seviyelerinde değişikliğin, DEHB semptomlarına katkıda bulunabilecek sinaptik

plastisiteyi ve nörojenezi etkileyebileceğini düşündürmektedir (McAfoose ve Baune, 2009). Ancak bu ilişkinin daha iyi ortaya konulabilmesi için ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmamız hem çocuk ve ergenlerden oluşan geniş bir örnekleme yapılmış olması hem de TNF-alfa düzeyini etkileyebilecek depresyon ve anksiyete belirtilerinin kontrol edilerek incelenmesi açısından önemlidir. Nitekim çalışmamızda, DEHB grubunda, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha yüksek bildirilen TNF-alfa düzeyi depresyon ve anksiyete puanları kontrol edildiğinde anlamlılığını yitirmiş ve her iki grup arasında TNF-alfa düzeyinde farklılık saptanmamıştır. Depresyon ve anksiyete bozukluklarının immun değişikliklerle ilişkili olduğu ve inflamatuvar parametreleri etkileyebileceği literatürde belirtilmiş olup hem çocuk ve ergenlerde hem de yetişkinlerde yapılan meta-analizlerde de major depresif bozukluğu olan hastalarda TNF-alfa düzeyinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (D'Acunto ve ark., 2019; Dowlati ve ark., 2010). Bu bilgilere baktığımızda, çalışmamızda depresyon ve anksiyete tanılı hastalar dışlanmış olsa da DEHB grubundakilerin kontrol grubundakilere göre depresyon ve anksiyete ölçek puanlarının yüksek olması, bu belirtilerin TNF-alfa düzeyinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızda, DEHB grubunda serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak, depresyon ve anksiyete gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde, serum IL-6 düzeyi ile DEHB arasındaki ilişki kaybolmuştur. Mevcut çalışmalar incelendiğinde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde IL-6 düzeyi ile DEHB arasında ilişki saptamayan çalışmalar olduğu gibi yüksek IL-6 düzeyi ve IL-6 gen poliformizmi ile DEHB varlığı ya da DEHB şiddeti arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. (Oades ve ark., 2010; Corominas-Roso ve ark., 2017; Verlaet ve ark., 2019; O'Shea ve ark., 2014; Donfrancesco ve ark., 2016; Allred ve ark., 2017; Darwish ve ark., 2019; Cortese ve ark., 2019; Drtilkova ve ark., 2008). Bu çalışmalarda IL-6 ile DEHB arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Yüksek IL-6 seviyelerinin DEHB patogenezinin mikroglyal hücrelerin aktivasyonu, nörojenezin inhibisyonu, gecikmiş kortikal olgunlaşma ve beyin gelişimindeki değişiklik, beyin nörotransmitterlerinde değişiklik ve bozulmuş kortikal nöronal aktivite gibi mekanizmalar aracılığıyla katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Darwish ve ark., 2019). IL-6, immün cevapta ve inflamasyonda önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokin olup ayrıca sinir sisteminin homeostazı ile glial hücrelerin ve nöronların normal gelişimi ve fonksiyonunu da desteklemektedir (Hunter ve Jones, 2015). IL-6, kan-beyin bariyerini geçebileceği gibi beyinde lökositler, astrositler ve

mikroglialar tarafından da üretilmektedir. IL-6, beyinde inflamasyona aracılık etmekte ve nörojenezi, sinaptik plastisiteyi, nöromodülasyonu, miyelinasyonu ve demiyelinizasyonu etkilemektedir. Ayrıca, uyarıcı nörotransmitterlerin etkisini glutamat reseptörünün aktive edilmesi yoluyla güçlendiren ve inhibitör nörotransmitterlerin etkisini GABA yanıtlarının inhibe edilmesi yoluyla azaltan nörotransmitter salınımını da etkilemektedir. IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinler normalde beyinde çok düşük seviyelerde bulunur. Artan IL-6 üretimi, mikroglial hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak diğer proinflamatuvar sitokinlerin de salgılanmasıyla beyinde kronik inflamasyona ve glutamat aracılı toksisiteye neden olabilir. İnflamasyondaki rolünün yanı sıra, IL-6 normal beyin gelişimine katılmakta ve nöroenez, miyelin ve sinaps oluşumunda rol oynamaktadır (Erta ve ark., 2012; Hunter ve Jones, 2015). Çalışmalar, IL-6 düzeyindeki artışın, hücre sağkalımı ve nöronal farklılaşmadaki azalma ile nöroenezin inhibisyonuna neden olduğunu bildirmiştir (Monje ve ark., 2003). DEHB hastalarında beyin görüntüleme çalışmaları ile, tüm beyin ve gri cevher hacminin daha küçük olduğu ve özellikle prefrontal kortekste ve bazal ganglionlarda kortikal incelme olduğu gösterilmiştir (Sowell ve ark., 2003; Fernandez-Jaen ve ark., 2014). DEHB'li kişilerde gözlenen bu yapısal beyin değişikliklerinin, IL-6'nın nöroenez üzerindeki inhibe edici etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla, artan IL-6 üretiminin, nöronal rejenerasyon, sinaptik plastisite ve miyelinasyon üzerindeki etkisiyle normal beyin gelişimini ve fonksiyonunu değiştirebileceği ve bunun da DEHB'nin patogenezi için olası mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmüştür (Darwish ve ark., 2019). Ayrıca, artan IL-6 seviyeleri dikkat, davranışsal inhibisyon ve dikkatin dağılmasına karşı dirençten sorumlu ön singulat ve prefrontal korteks gibi bölgelerde nöronal aktivitenin zayıflamasına neden olmaktadır (Eisenberger ve ark., 2009). DEHB'li çocuk ve yetişkinlerde prefrontal korteks fonksiyonunda, zayıflatılmış aktivite şeklinde bozukluklar belirgindir (Arnsten, 2009). Dolayısıyla, artan IL-6'nın beyin fonksiyonu üzerindeki etkilerinin DEHB'deki bu fonksiyonel açığa neden olabileceği öne sürülmüştür (Darwish ve ark., 2019). Ek olarak, artan IL-6, beyin nörotransmitterlerinin metabolizması üzerindeki etkisi ile beyindeki norepinefrin ve dopamin arasındaki dengeyi bozabilmektedir. Bir hayvan çalışmasında, IL-6 uygulanması sonucunda artmış norepinefrin ve azalmış dopamin seviyeleri bildirilmiştir (Dunn, 2006). DEHB hastalarında da prefrontal kortekste norepinefrin ve dopamin nörotransmitterlerinde benzer değişiklikler saptanmış dolayısıyla IL-6 ve nörotransmitter ilişkisinin DEHB gelişiminde rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür (Kieling ve ark., 2008; Darwish ve ark., 2019).

DEHB grubunda IL-6 düzeylerini yüksek bildiren çalışmaların örneklem sayısının küçük olması, ek komorbid durumların gruba dahil edilmesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri gibi sitokin seviyelerini etkileyebilecek faktörlerin kontrol edilmemesi ve kan alınımının belirli bir zaman diliminde yapılmamış olması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmalarda IL-6 seviyesi açısından bizim çalışmamızla çelişen sonuçlar bildirilmesi bu kısıtlılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda DEHB grubunda yüksek saptanan IL-6 seviyelerinin depresyon ve anksiyete skorları gibi karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmesiyle anlamlılığını kaybetmesi bu olasılığı güçlendirmektedir. Bu bulgular, çalışmamızda DEHB grubunda kontrol grubuna göre IL-6 düzeyini daha yüksek bulmamızın nedeninin DEHB hastalarında ÇADÖ-Y toplam anksiyete ve içe atım sorunları puanının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bildirilmesi sebebiyle muhtemelen depresyon ve anksiyete gibi belirtilerin IL-6 seviyesini etkilemesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Literatürde hem çocuk ve ergenlerde hem de yetişkinlik çağında IL-6 seviyelerinin depresyonda ve anksiyete bozukluklarında anlamlı şekilde arttığını gösteren çalışmaların bulunması ayrıca bir hayvan çalışmasında da IL-6'nın beyne enjekte edildiğinde depresif ve kaygı benzeri belirtilere neden olduğunun gösterilmesi bu varsayımı desteklemektedir (Pallavi ve ark. 2015; Henje-Blom ve ark. 2012; Haapakoski ve ark., 2015; Dowlati ve ark., 2010; Howren ve ark., 2009; Belem da Silva ve ark., 2017; Hoge ve ark., 2009; Hao ve ark. 2014; Sukoff Rizzo ve ark., 2012).

Çalışmamızda DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-1beta düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır. Literatürde IL-1beta ile DEHB ilişkisini araştıran çalışmalarda bizim sonucumuza benzer şekilde her iki grup arasında IL-1beta seviyesinde farklılık bildirilmemiştir (Oades ve ark., 2010; Verlaet ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda IL-1'in hem nöromodülatör hem de nörogelişimsel fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (Licinio ve Wong, 1999; Misener ve ark., 2004). IL-1'in sinaptik plastisite ve bellek süreçlerinde önemli bir rol oynadığı, fizyolojik koşullar altında IL-1beta'nın uzun süreli potensiyalizasyon (LTP) için gerekli olduğu fakat patofizyolojik koşullar altında daha yüksek IL-1beta konsantrasyonunun LTP'yi inhibe ettiği bildirilmiştir (Coogan ve ark., 1999; Ross ve ark., 2003). Ayrıca, IL-1beta'nın hipokampal bağımlı belleği etkilediği çeşitli hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir (Brennan ve ark., 2003; Yirmiye ve ark., 2002). Bu bulgulara destek olarak IL-1beta'nın hipokampal bağımlı bellek süreçlerinde ikili bir rol oynadığı, ters U-şekilli bir model izlediği, IL-1beta'nın bazal seviyelerinin normal bellek fonksiyonu için gerekli olduğu bu fizyolojik aralıktan (azalma veya yükselme) herhangi bir

sapma olması durumunda, belleğin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (Avital ve ark., 2003; Goshen ve ark., 2007b). DEHB olan çocuklarda da hipokampusa bağımlı öğrenmenin değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve ayrıca DEHB tedavisinde kullanılan MPH'nin hipokampusta NE ve DA salınımını arttırarak hem LTP'yi hem de öğrenmeyi geliştirdiği saptanmış olup bu bulgular doğrultusunda IL-1beta ile DEHB arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (Robaey ve ark., 2016; Lisman ve Grace, 2005; Morice ve ark., 2007; Schimanski ve ark., 2007). IL-1beta'nın insanda ve sıçan beyinde, doğum öncesi beyin gelişimi sırasında mezensefalik progenitör hücrelerin dopaminerjik nöronlara olgunlaşmasını teşvik eden bir farklılaşma faktörü olarak rol oynayarak nöronal ve glial hücre büyümesini düzenlediği gösterilmiştir (Zhao ve Schwartz, 1998; Potter ve ark., 1999; Ling ve ark., 1998). IL-1beta aktivitesinde farklılıklar, nöral gelişim sırasında değişmiş dopaminerjik nöronal farklılaşma ile sonuçlanabileceği ve bu durumun da DEHB'nin patofizyolojisi ile ilişkili olan değişmiş dopaminerjik reaktivite ile doğrudan ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Segman ve ark., 2002). Bununla birlikte, IL-1 beta'nın çeşitli beyin bölgelerinde nörotransmitterlerin turnoverini etkilediği gösterilmiştir (Lacosta ve ark., 1998). IL-1beta'nın sistemik uygulamasının farelerde PFK'da dopamin DA ve NE kullanımını arttırdığı tespit edilmiş ve lokal olarak uygulandığında, ise sıçanlarda medial PFK'da NE seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (Lacosta ve ark., 1998; Zalcman ve ark., 1994; Kamikawa ve ark., 1998). IL-1beta'nın PFK'da DA ve NE'de değişikliklere yol açabilmesi DEHB'de de saptanan nörotransmitter değişiklikleriyle bağlantılı olabilir (Misener ve ark., 2004). Ancak bu bulgular, DEHB ile IL-1beta arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ileri çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda DEHB ile kontrol grubu arasında IL-17A düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır. Literatürde DEHB ile IL-17 ilişkisini araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada da bizim sonucumuza benzer şekilde DEHB ve kontrol grupları arasında IL-17 düzeyi açısından farklılık bildirilmemiştir (Donfrancesco ve ark., 2016). Fakat bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün küçük olması, komorbid durumların dışlanmaması, kan alımında katılımcıların açlık/tokluk durumunun belirlenmemesi ve kan alımının belli bir zaman diliminde yapılmaması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız bu açıdan incelendiğinde komorbid durumların dışlanarak oluşturulduğu geniş bir örnekleme, depresyon ve anksiyete düzeyleri kontrol edilerek, IL-17A düzeyini inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde, IL-17A'nın romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve sistemik skleroz gibi çeşitli otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almasının

yanı sıra multipl skleroz (MS) ve deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) gibi çeşitli otoimmün nöroinflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Jadidi-Niaragh ve Mirshafiey, 2011). Bununla birlikte nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm hastalarında yapılan çalışmalarda IL-17A düzeyi ile otoimmünite arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (Nadeem ve ark., 2019). DEHB etiolojisinde de otoimmünitenin rolünü incelemek için çeşitli oto-antikorlar araştırılmış ve DEHB hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek anti-Purkinje hücre antikorları, antibazal ganglion antikorları ve dopamin taşıyıcısına karşı antikorların saptanması ve otoimmün hastalıkların sık bulunması sebebiyle otoimmün sistemin DEHB ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Passarelli ve ark., 2013; Faraone ve ark., 2015; Donfrancesco ve ark., 2016; Toto ve ark., 2015; Giana ve ark., 2015; Nielsen ve ark., 2017). Bu nedenle, IL-17A'nın serum seviyelerinin DEHB'de otoimmünite ile ilişkili bir faktör olabileceği düşünülebilir. Ayrıca, endotel IL-17RA'nın IL-17A tarafından uyarımının KBB geçirgenliğini arttırdığı ve nöronal zedelenmeye sebep olduğu gösterilmiştir (Huppert ve ark., 2010; Kebir ve ark., 2007). Ancak bu ilişkiyi değerlendirebilmek için DEHB grubunda IL-17A ile ilgili daha fazla çalışma gerekmektedir.

Çalışmamızda IL-6 ile T-DSM-IV-Ö öğretmen DE alt ölçek puanı arasında, IL-1 beta ile T-DSM-IV-Ö öğretmen HA/D alt ölçek puanı arasında, IL-10 ile T-DSM-IV-Ö öğretmen KOKB alt ölçek puanı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde bir çalışmada IL-10 ile Connors Öğretmen Dereceleme Ölçeği HA/D alt ölçek puanı arasında, TNF-alfa ile Connors Ebeveyn Dereceleme Ölçeği HA/D alt ölçek puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Cortese ve ark., 2019). Başka bir çalışmada ise TNF-alfa ile Connors Ebeveyn Dereceleme Ölçeği KOKG alt ölçek puanı ile negatif korelasyon IL-6 ile Connors Ebeveyn Dereceleme Ölçeği KOKG alt ölçek puanı ile pozitif korelasyon bildirilmiştir (Oades ve ark., 2010).

Çalışmamızda IFN-gama ile ÇADÖ-Y alt ölçeği olan ÇAAB puanı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Literatürde anksiyete ve depresyon belirtilerini ölçen ebeveyn ölçekleri kullanılmış olup sitokinlerle bu ölçek puanları arasında herhangi bir korelasyon bildirilmemiştir (Verlaet ve ark., 2019; Oades ve ark., 2010). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada depresyon ve anksiyete düzeyleri öz bildirim ölçeği ile değerlendirilmiş fakat sitokin düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Corominas-Roso ve ark., 2017). Literatürde bildiğimiz kadarıyla çocuk ve ergenlerde depresyon ve anksiyete belirtilerini öz bildirim ölçeği kullanılarak değerlendirilen bir çalışma bulunmamakta olup bizim

çalışmamız öz bildirim ölçeği olan ÇADÖ-Y ölçek panları ile sitokin düzeyleri arasındaki korelasyonu inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, örneklemin sadece üniversite hastanesine başvuran olgulardan oluşturulmuş olması, inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu etkileyebilecek çevresel faktörlerin kontrol edilmemesi, kontrol grubunun 40 kişiden oluşması ve kontrol grubuna T-DSM-IV-Ö ölçeğinin verilmemesi çalışmamızın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca, kandaki sitokin düzeylerinin beyindeki sitokin düzeylerindeki değişiklikleri bir dereceye kadar yansıttığı öne sürülse de periferik sitokin düzeylerinin ölçümü kan-beyin bariyerinin arkasında oluşan nöral-immün etkileşimlerinin doğru bir şekilde tahmin edilmesini sağlayıp sağlamayacağı belirsizdir (Williams, 2017). Bu nedenle, çalışmamızda sitokin düzeylerinin sadece serum örneğinde incelenmesi bir başka sınırlılıktır. Beyin omurilik sıvısındaki sitokin değişiklikleri hakkında daha fazla araştırma yapılması, sitokin değişiklikleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi netleştirebilir. Bununla birlikte çalışmamızın güçlü yönleri de bulunmaktadır. DEHB grubumuzun hem geniş örneklemden oluşması hem de sadece pür DEHB hastalarını içermesi, immün hastalıkların ve psikofarmakolojik ajan kullanımının dışlanması, kan alımının açlık sonrası sabah belli bir saat diliminde yapılmış olması, sitokin düzeyleri ile klinik ölçekler arasındaki ilişkinin incelenmesi, serum sitokin düzeylerini etkilediği bilinen depresyon ve anksiyete gibi klinik değişkenlerin çocuk ve ergenin doldurduğu öz bildirim ölçeği ile değerlendirilmiş olması ve istatistiksel analizde depresyon ve anksiyete düzeylerinin kontrol edilerek sonuçların elde edilmesi çalışmamızın güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre serum TNF-alfa, IL-6, IFN-gama düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, serum IL-10 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı. IL-1beta ve IL-17A düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, depresyon ve anksiyete şiddeti ile cinsiyet dağılımını içeren karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra yüksek serum IFN-gama ve düşük serum IL-10 düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin devam ettiği, yüksek TNF-alfa ve IL-6 ile DEHB arasındaki ilişkinin ise kaybolduğu görüldü. IFN-gama'nın pro-inflamatuvar bir sitokin, IL-10'un ise anti-inflamatuvar bir sitokin olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızın bulguları artmış inflamatuvar yanıt ile DEHB arasındaki ilişkiye işaret ediyor gibi görünmektedir. Bu ilişkinin daha iyi ortaya konulabilmesi için DEHB ve immün sistem arasındaki ilişkiyi açıklayan etiyolojik

mekanizmaların daha fazla araştırılması ve değişmiş immün yanıt ile ortak genetik ve çevresel riskler arasındaki etkileşime odaklanması gerekmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

- Aarsland TI, Landaas ET, Hegvik TA, Ulvik A, Halmøy A, Ueland PM, et al. Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Behav Brain Funct.* 2015;11(1):36.
- Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:41-53.
- Akmatov MK, Ermakova T, Bätzing J. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord.* 2019:1087054719865779.
- Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(2):145-156.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Contini V, Polanczyk G, Zeni C, et al. Glutamatergic copy number variants and their role in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014;165:502-509.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(4):435-445.
- Albensi BC, Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NFkappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse.* 2000;35(2):151-159.
- Alberts-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry.* 1986;56:413-423.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress Brain Res.* 1991;85:119-146.
- Alimi E, Huang S, Brazillet MP, Charreire J. Experimental autoimmune thyroiditis (EAT) in mice lacking the IFN-g receptor gene. *Eur J Immunol.* 1998;28:201-8.
- Allred EN, Dammann O, Fichorova RN, Hooper SR, Hunter SJ, Joseph RM, et al. ELGAN Study ADHD symptoms writing group for the ELGAN Study Investigators. Systemic Inflammation during the First Postnatal Month and the Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Characteristics among 10 year-old Children Born Extremely Preterm. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(3):531-543.
- Aloisi F, Borsellino G, Care A, Testa U, Gallo P, Russo G, et al. Cytokine regulation of astrocyte function: in-vitro studies using cells from the human brain. *Int J Dev Neurosci.* 1995;13:265-274.
- Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, García-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28(4):533-536.

- Ambrosino S, de Zeeuw P, Wierenga LM, van Dijk S, Durston S. What can Cortical Development in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Teach us About the Early Developmental Mechanisms Involved? *Cereb Cortex*. 2017;1;27(9):4624-4634.
- American Psychiatric Association. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013; 5965.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-II). 2th ed., Washington: American Psychiatric Association. 1968.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III). 3th. Ed., Washington: American Psychiatric Association. 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). 3th. Ed., Washington: American Psychiatric Association. 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th. Ed., Washington: American Psychiatric Association. 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C. 2000.
- Andres DA, Shi GX, Bruun D, Barnhart C, Lein PJ. Rit signaling contributes to interferon-gamma-induced dendritic retraction via p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Neurochem*. 2008;107(5):1436-47.
- Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, David Palacio J, Guillermo Palacio L, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet*. 2004;75:998-1014.
- Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2:139-147.
- Arimoto T, Choi DY, Lu X, Liu M, Nguyen XV, Zheng N, et al. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol Aging*. 2007;28(6):894-906.
- Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax*. 1996;51(2):143-149.
- Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*. 2013;17:374-383.
- Arns M, Drinkenburg W, Kenemans JL. The effects of QEEG-informed neurofeedback in ADHD: an open-label pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;37:171-180.
- Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99:211-216.

- Arnsten AF. Toward a new understanding of attention deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs*. 2009;23:33-41.
- Arosio B, Trabattoni D, Galimberti L, Bucciarelli P, Fasano F, Calabresi C, et al. Interleukin-10 and interleukin-6 gene polymorphisms as risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004;25(8):1009-1015.
- Arruda JL, Colburn RW, Rickman AJ, Rutkowski MD, DeLeo JA. Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: potential role of IL-6 in neuropathic pain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;62:228-235.
- Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science*. 1998;281(5381):1305-8.
- Aureli A, Sebastiani P, Del Beato T, Marimpietri A, Melillo V, Sechi E. Investigation on the possible relationship existing between the HLA-DR gene and attention deficit hyperactivity disorder and/or mental retardation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21:985-991.
- Avital A, Goshen I, Kamsler A, Segal M, Iverfeldt K, Richter-Levin G, et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*. 2003;13(7):826-34.
- Babu GN, Kumar A, Chandra R, Puri SK, Kalita J, Misra UK, et al. Elevated inflammatory markers in a group of amyotrophic lateral sclerosis patients from northern India. *Neurochem Res*. 2008;33(6):1145-9.
- Bachis A, Colangelo AM, Vicini S, Doe PP, De Bernardi MA, Brooker G, et al. Interleukin-10 prevents glutamate-mediated cerebellar granule cell death by blocking caspase-3-like activity. *J Neurosci*. 2001;21(9):3104-3112.
- Badoer E. Microglia: activation in acute and chronic inflammatory states and in response to cardiovascular dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(10):1580-1585.
- Bains JS, Oliek SH. Glia: they make your memories stick! *Trends Neurosci*. 2007;30(8):417-24.
- Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int*. 2015;82:52-68.
- Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*. 2002;10(6):319-327.
- Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(4):241-248.
- Barbierato M, Facci L, Argentini C, Marinelli C, Skaper S, Giusti P. Astrocyte-microglia cooperation in the expression of a pro-inflammatory phenotype. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12:608-618.

- Barkley RA, Russell A. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. Guilford Publications, New York. 2014.
- Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment, Guilford, New York. 2006a.
- Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience*. 2003;121:847-853.
- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(2):171-183.
- Baune BT, Wiede F, Braun A, Golledge J, Arolt V, Koerner H. Cognitive dysfunction in mice deficient for TNF- and its receptors. *Am J Med Genet Part B*. 2008;147b:1056-1064.
- Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M, et al. Control of synaptic strength by glial TNF $\alpha$ . *Science*. 2002;295(5563):2282-5.
- Beishuizen A, Thijs LG. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res*. 2003;9:3-24.
- Belem da Silva CT, Costa MA, Bortoluzzi A, Pfaffenseller B, Vedana F, Kapczinski F, et al. Cytokine Levels in Panic Disorder: Evidence for a Dose-Response Relationship. *Psychosom Med*. 2017;79(2):126-132.
- Ben Menachem-Zidon O, Goshen I, Kreisel T, Ben Menahem Y, Reinhartz E, Ben Hur T, et al. Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2251-2262.
- Bener A, Qahtani RA, Abdelaal I. The prevalence of ADHD among primary school children in an Arabian society. *J Atten Disord*. 2006;10:77-82.
- Bergamaschi A, Corsi M, Garnier MJ. Synergistic effects of cAMPdependent signalling pathways and IL-1 on IL-6 production by H19-7/IGF-IR neuronal cells. *Cell Signal*. 2006;18:1679-1684.
- Bernardino L, Agasse F, Silva B, Ferreira R, Grade S, Malva JO. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. *Stem Cells*. 2008;26:2361-2371.
- Beste C, Baune BT, Falkenstein M, Konrad C. Variations in the TNF- $\alpha$  gene (TNF- $\alpha$ -308G $\rightarrow$ A) affect attention and action selection mechanisms in a dissociated fashion. *J Neurophysiol*. 2010;104:2523-2531.
- Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of TH 17 cells. *Nature*. 2008;453:1051-1057.

- Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF $\alpha$ : Amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci*. 2001;4:702-710.
- Bhardwaj A, Aggarwal B. Receptor-mediated choreography of life and death. *J Clin Immunol*. 2003;23:317-332.
- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237-248.
- Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, et al. Adolescent outcome of females with ADHD: a controlled 5 year prospective study of girls into adolescence. Presented at the NIMH Pediatric Bipolar Conference, Coral Gables, FL. 2005.
- Billiau A. Interferon-g: biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol*. 1996;62:61-130.
- Boka G, Anglade P, Wallach D, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1994;172(1-2):151-154.
- Bollmann S, Ghisleni C, Poil SS, Martin E, Ball J, Eich-Höchli D, et al. Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e589.
- Brabers NA, Nottet HS. Role of the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1beta in HIV-associated dementia. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(7):447-458.
- Brennan FX, Beck KD, Servatius RJ. Low doses of interleukin-1beta improve the leverpress avoidance performance of Sprague-Dawley rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2003;80(2):168-71.
- Bresnahan SM, Anderson JW, Barry RJ. Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46(12):1690-1697.
- Brodie C. Differential effects of Th1 and Th2 derived cytokines on NGF synthesis by mouse astrocytes. *FEBS Lett*. 1996;394(2):117-120.
- Brown TE, ed. ADHD Comorbidities: Handbook for ADHD Complications in Children and Adults. Arlington, VA: APA, 2009.
- Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrichts I, Raus J, Steels P, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res*. 2004;76:834-845.
- Burgey C, Kern WV, Römer W, Sakinc T, Rieg S. The innate defense antimicrobial peptides hBD3 and RNase7 are induced in human umbilical vein endothelial cells by classical inflammatory cytokines but not Th17 cytokines. *Microbes Infect*. 2015;17:353-359.
- Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:12-23.

- Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci.* 2014;8:12.
- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA. 2011;1.1-2.1.
- Cao X, Cao Q, Long X, Sun L, Sui M, Zhu C, et al. Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Res.* 2009;15;1303:195-206.
- Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics.* 2011;130:226-238.
- Cardo E, Servera M, Llobera-Canaves J. Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca. *Rev Neurol.* 2007;44:10-14.
- Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(1):11-17.
- Castellanos FX, Kelly AMC, Milham MP. The restless brain: Attention-deficit/hyperactivity disorder, resting state functional connectivity and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry.* 2013;54:665-672.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA.* 2002;288:1740-1748.
- Chen H, Chen W, Song Y, Sun L, Li X. EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience.* 2019;15;406:444-456.
- Chen HJ, Lee YJ, Yeh GC, Lin HC. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with diabetes: A population-based study. *Pediatric Research.* 2013;73:492-496.
- Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene.* 2017;614:8-14.
- Chen L, Yang X, Zhou X, Wang C, Gong X, Chen B, et al. Hyperactivity and impaired attention in Gammaaminobutyric acid transporter subtype 1 gene knockout mice. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27(6):368-374.
- Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Comorbidity of allergic and autoimmune diseases among patients with ADHD: a nationwide population-based study. *J Atten Disord.* 2013;21:219-227.
- Chen Q, Kuja-Halkola R, Sjolander A, Serlachius E, Cortese S, Faraone SV, et al. Shared familial risk factors between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight/obesity-A population-based familial coaggregation study in Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2017;58:711-718.

- Cheng B, Christakos S, Mattson MP. Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron*. 1994;12(1):139-53.
- Choi SS, Lee HJ, Lim I, Satoh J, Kim SU. Human astrocytes: secretome profiles of cytokines and chemokines. *PloS One*. 2014;9:e92325.
- Christakou A, Murphy CM, Chantiluke K, Cubillo AI, Smith AB, Giampietro V, et al. Disorder specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with autism. *Molecular Psychiatry*. 2013;18:236-244.
- Clark IA, Vissel B. A neurologist's guide to TNF biology and to the principles behind the therapeutic removal of excess TNF in disease. *Neural Plast*. 2015;2015:358263.
- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Magee CA, Johnstone SJ, et al. Quantitative EEG in low-IQ children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(8):1708-1714.
- Clements SD. Minimal brain dysfunction in children: terminology and identification: phase one of a three-phase project. US Department of Health, Education and Welfare, Washington DC. 1966.
- Coghill D, Bazian L, Faraon SV, Nigg J, Sonuga-Barke E, Rohde LA. A systematic review of the causes of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an evidence report. London: Department of Health. 2011.
- Coleman M. Serotonin concentrations in whole blood of hyperactive children. *J Pediatr*. 1971;78(6):985-990.
- Coogan AN, O'Neill LA, O'Connor JJ. The P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB203580 antagonizes the inhibitory effects of interleukin-1beta on long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neuroscience*. 1999;93(1):57-69.
- Cornejo JW, Osio O, Sanchez Y, Carrizosa J, Sánchez G, Grisales H, et al. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Colombian children and teenagers. *Rev Neurol*. 2005;40:716-722.
- Corominas-Roso M, Armario A, Palomar G, Corrales M, Carrasco J, Richarte V, et al. IL-6 and TNF-alpha in unmedicated adults with ADHD: relationship to cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:67-73.
- Cortese S, Angriman M, Comencini E, Vincenzi B, Maffei C. Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2019;278:7-11.
- Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:422-433.

- Cowen MS, Schroff KC, Gass P, Sprengel R, Spanagel R. Neurobehavioral effects of alcohol in AMPA receptor subunit (GluR1) deficient mice. *Neuropharmacology*. 2003;45(3):325-333.
- Crockett MJ, Clark L, Robbins TW. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J Neurosci*. 2009;29(38):11993-9.
- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479-489.
- Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res*. 2010;44(10):629-639.
- Cubillo A, Halari R, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *J Psychiatr Res*. 2011;193(1):17-27.
- Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;182(3):1155-1159.
- Curchack-Lichtin JT, Chacko A, Halperin JM. Changes in ADHD symptom endorsement: Preschool to school age. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2014;42, 993-1004.
- D'Acunto G, Nageye F, Zhang J, Masi G, Cortese SJ. Inflammatory Cytokines in Children and Adolescents with Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(5):362-369.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
- Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2019;34(2):61-67.
- Davies CA, Loddick SA, Toulmond S, Stroemer RP, Hunt J, Rothwell NJ. The progression and topographic distribution of interleukin-1beta expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(1):87-98.
- De Simone R, Levi G, Aloisi F. Interferon gamma gene expression in rat central nervous system glial cells. *Cytokine*. 1998;10: 418-422.
- Deault L. A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev*. 2010;41:168-192.

- DeChiara TM, Vejsada R, Poueymirou WT, Acheson A, Suri C, Conover JC, et al. Mice lacking the CNTF receptor, unlike mice lacking CNTF, exhibit profound motor neuron deficits at birth. *Cell*. 1995;83(2):313-322.
- DeFrance JF, Smith S, Schweitzer FC, Ginsberg L, Sands S. Topographical analyses of attention disorders of childhood. *Int J Neurosci*. 1996;87:41-61.
- Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-157.
- Demiralp T, Istefanopulos Y, Ademoglu A, Yordanova J, Kolev V. Analysis of functional components of P300 by wavelet transform. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 1998;20:4.
- Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *Nat Genet*. 2019;51(1):63-75.
- Denson R, Nanson JL, McWatters MA. Hyperkinesis and maternal smoking. *The Canadian Psychiatric Association Journal*. 1975;20:183-187.
- Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006;47:1051-1062.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095-2147.
- Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol*. 1998;16(5-6):457-499.
- Dokka S, Malanga CJ, Shi X, Chen F, Castranova V, Rojanasakul Y. Inhibition of endotoxin-induced lung inflammation by interleukin-10 gene transfer in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279(5):L872-877.
- Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti- Yo antibodies in children with ADHD: first results about serum cytokines. *J Atten Disord*. 2016.
- Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia*. 2001;36:180-190.
- Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19:563-573.
- Dorval KM, Wigg KG, Crosbie J, Tannock R, Kennedy JL, Ickowicz A, et al. Association of the glutamate receptor subunit gene GRIN2B with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav*. 2007;6(5):444-52.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446-457.

- Drtilkova I, Sery O, Theiner P, Uhrova A, Zackova M, Balastikova B, et al. Clinical and molecular-genetic markers of ADHD in children. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(3):320-327.
- Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;461:117-127.
- Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res.* 2006;6(1-2):52-68.
- DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *J Learn Disabil.* 2013;46(1):43-51.
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:332-340.
- Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(7):750-3.
- Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal MN, Irwin MR. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences. *Neuroimage.* 2009;47:881-890.
- Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci.* 2004;8:294-300.
- Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. ADHD characteristics: I. Concurrent comorbidity patterns in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2:15.
- Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2012;44:78-84.
- Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2008;8:51.
- Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, Holter SM, Blass T, Somel M, et al. A humanized version of Foxp2 affects corticobasal ganglia circuits in mice. *Cell.* 2009;137:961-971.
- Enzerink A, Vaheri A. Fibroblast activation in vascular inflammation. *J Thromb Haemost.* 2011;9:619-626.
- Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(7):1145-1152.
- Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, Aydın C, Rohde LA. "Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study." *Child and adolescent psychiatry and mental health.* 2013;7(1):30.

- Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73(2):132-140.
- Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19:121-130.
- Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13:354-361.
- Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-1266.
- Evangelisti M, De Rossi P, Rabasco J, Donfrancesco R, Lionetto L, Capi M, et al. Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(12):1433-1441.
- Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TG, Mills KL. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2010;68:1084-1091.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
- Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Review*. 2000;20:568–581.
- Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-575.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick J, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1313-1323.
- Farina C, Aloisi F, Meinel E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol*. 2007;28:138-145.
- Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev*. 2006;26: 445-465.
- Fazio F, Lionetto L, Curto M, Iacovelli L, Copeland CS, Neale SA, et al. Cinnabarinic acid and xanthurenic acid: two kynurenine metabolites that interact with metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*. 2017;112((Pt B)):365-372.
- Feng B, Jin H, Xiang H, Li B, Zheng X, Chen R. Association of pediatric allergic rhinitis with the ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31:161-167.
- Fernandez-Jaen A, Lopez-Martin S, Albert J, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL, Tapia DQ, et al. Cortical thinning of temporal pole and orbitofrontal

- cortex in medication-naive children and adolescents with ADHD. *Psychiatry Res.* 2014;224(1):8-13.
- Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1994;6(4):341-360.
- Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, et al. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1991;129(2):318-320.
- Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet.* 2002;70(5):1183-1196.
- Fonseca LC, Tedrus GM, Bianchini MC, Silva TF. Electroencephalographic alpha reactivity on opening the eyes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin EEG Neurosci.* 2013;44(1):53-57.
- Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183:2593-2603.
- Frank Y, Seiden JA, Napolitano B. Event-related potentials to an 'oddball' auditory paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr.* 1994;25:136-141.
- Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human genetics.* 2009;126(1):13-50.
- Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(1).
- Freimer N, Sabatti C. The use of pedigree, sib-pair and association studies of common diseases for genetic mapping and epidemiology. *Nature genetics.* 2004;36:1045-1051.
- Freudenreich O, Brockman MA, Henderson DC, Evins AE, Fan X, Walsh JP, et al. Analysis of peripheral immune activation in schizophrenia using quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). *Psychiatry Res.* 2010;176(2-3):99-102.
- Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(2):114-126.
- Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2012;169:264-272.
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:585-600.

- Gavillet M, Allaman I, Magistretti PJ. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines. *Glia*. 2008;56:975-989.
- Gemma C, Catlow B, Cole M, Hudson C, Samec A, Shah N, et al. Early inhibition of TNF $\alpha$  increases 6-hydroxydopamine-induced striatal degeneration. *Brain Res*. 2007;1147:240-7.
- Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Schlamp D, Kratz O, Studer P, et al. Distinct EEG effects related to neuro-feedback training in children with ADHD: A randomized controlled trial. *Int J Psychophysiol*. 2009;74:149-157.
- Giana G, Romano E, Porfirio MC, D'Ambrosio R, Giovinazzo S, Troianiello M, et al. Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psychostimulant therapy for ADHD. *J Neuroimmunol*. 2015;278:212-222.
- Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, et al. Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13Suppl1:I80-92.
- Giulian D, Baker TJ, Shih LC, Lachman LB. Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med*. 1986;164(2):594-604.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
- Gong C, Qin Z, Betz AL, Liu XH, Yang GY. Cellular localization of tumor necrosis factor alpha following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res*. 1998;801(1-2):1-8.
- Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33:417-425.
- Goodman JC, Robertson CS, Grossman RG, Narayan RK. Elevation of tumor necrosis factor in head injury. *J Neuroimmunol*. 1990;30(2-3):213-217.
- Goodman R, Neves dos Santos D, Robatto Nunes AP, Pereira de Miranda D, Fleitlich-Bilyk B, Almeida Filho N. The Ilha de Mare study: a survey of child mental health problems in a predominantly African-Brazilian rural community. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40:11-17.
- Gormez V, Kılınçaslan A, Orençul AC, Orençul AC, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample of Turkish children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017;48(6):922-933.
- Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, Ben-Hur T, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:1106-1115.
- Gosselin D, Rivest S. Role of IL-1 and TNF in the brain: twenty years of progress on a Dr. Jekyll/Mr. Hyde duality of the innate immune system. *Brain Behav Immun*. 2007;21:281-289.

- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EC, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2004;11:109-116.
- Gramantieri L, Casali A, Trere D, Gaiani S, Piscaglia F, Chieco P, et al. Imbalance of IL1 beta and IL-1 receptor antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(3):515-520.
- Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJE, Rommelse N. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):490-499.
- Griffin WS, Liu L, Li Y, Mrak RE, Barger SW. Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *J Neuroinflammation*. 2006;3:5.
- Grilli M, Barbieri I, Basudev H, Brusa R, Casati C, Lozza G, et al. Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage. *Eur J Neurosci*. 2000;12(7):2265-72.
- Grivennikov SI, Tumanov AV, Liepinsh DJ, Kruglov AA, Marakusha BI, Shakhov AN, et al. Distinct and nonredundant in vivo functions of TNF produced by t cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. *Immunity*. 2005;22(1):93-104.
- Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hanneschläger N, Endres S, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature*. 2009;459(7245):433-436.
- Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt A):42-54.
- Guillemin GJ, Smythe G, Takikawa O, Brew BJ. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia*. 2005;49:15-23.
- Gül N, Tiryaki A, Kultur SEC, Topbas M, Ak I. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *BCP*. 2010;20:50-56.
- Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimaki M. Cumulative metaanalysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-15.
- Hans VH, Kossmann T, Lenzlinger PM, Probstmeier R, Imhof HG, Trentz O, et al. Experimental axonal injury triggers interleukin-6 mRNA, protein synthesis and release into cerebrospinal fluid. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:184-194.
- Hao Y, Jing H, Bi Q, Zhang J, Qin L, Yang P. Intra-amygdala microinfusion of IL-6 impairs the auditory fear conditioning of rats via JAK/STAT activation. *Behav Brain Res*. 2014;275:88-95.

- Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci.* 2002;5:405-414.
- Hariri M, Djazayery A, Djalali M, Saedisomeolia A, Rahimi A, Abdollahian E. Effect of n-3 supplementation on hyperactivity, oxidative stress and inflammatory mediators in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Malays J Nutr.* 2012;18(3):329-335.
- Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):137-162.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-1132.
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: Exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *Journal of the American Medical Association Psychiatry.* 2013;70:185-198.
- Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev.* 2006;86:1009-1031.
- He Y, Chen J, Zhu LH, Hua LL, Ke FF. Maternal Smoking During Pregnancy and ADHD: Results From a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Atten Disord.* 2017;1087054717696766.
- Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, et al. A genome-wide scan for attention deficit/hyperactivity disorder in 155 german sib-pairs. *Mol Psychiatry.* 2006;11(2):196-205.
- Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock VA, editlrs. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* USA: Lippincott Williams&Wilkins. 2005;2679-2692.
- Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsoyr K, Engeland A. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27:663-675.
- Heilskov Rytter MJ, Andersen LB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Mølgaard C, et al. Diet in the treatment of ADHD in children - a systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry.* 2015;69(1):1-18.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003;374:1-20.

- Henje-Blom E, Lekander M, Ingvar M, Åsberg M, Mobarrez F, Serlachius E. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs. *J Affect Disord.* 2012;136:716-723.
- Herguner S, Herguner A. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of Neuropsychiatry.* 2012;49:114-119.
- Hermens DF, Kohn MR, Clarke SD, Gordon E, Williams LM. Sex differences in adolescent ADHD: findings from concurrent EEG and EDA. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(6):1455-1463.
- Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is there a connection with the immune system? *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(5):601-602.
- Hoffmann H. *Der Struwwelpeter. Oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren.* Frankfurter Originalausgabe, Loewes, Stuttgart. 1948.
- Hoffmann H. *Lebenserinnerungen.* In: Herzog CH, Siefert H (eds) *Gesammelte Werke.* Main, Frankfurt. 1985.
- Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2009;26(5):447-55.
- Holmberg K, Lundholm C, Anckarsäter H, Larsson H, Almqvist C. Impact of asthma medication and familial factors on the association between childhood asthma and attention-deficit/ hyperactivity disorder: A combined twin- and register-based study: *Epidemiology of allergic disease.* *Clin Exp Allergy.* 2015;45:964-973.
- Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2017;4:4:310-319.
- Howells FM, Stein DJ, Russell VA. Synergistic tonic and phasic activity of the locus coeruleus norepinephrine (LCNE) arousal system is required for optimal attentional performance. *Metab Brain Dis.* 2012;27:267-274.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71:171-186.
- Hsu LC, Ali SR, McGillivray S, Tseng PH, Mariathasan S, Humke EW, et al. A NOD2–NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1beta secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(22):7803-8.
- Hu MH, Zheng QF, Jia XZ, Li Y, Dong YC, Wang CY, et al. Neuroprotection effect of interleukin (IL)-17 secreted by reactive astrocytes is emerged from a high-level IL-17-containing environment during acute neuroinflammation. *Clin Exp Immunol.* 2014;175:268-284.

- Huang F, Kao CY, Wachi S, Thai P, Ryu J, Wu R. Requirement for both JAK-mediated PI3K signaling and ACT1/TRAF6/TAK1-dependent NF-kappaB activation by IL-17A in enhancing cytokine expression in human airway epithelial cells. *J Immunol.* 2007;179:6504-6513.
- Huang S, Hu H, Sanchez BN, Peterson KE, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. Childhood Blood Lead Levels and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Cross Sectional Study of Mexican Children. *Environ Health Perspect.* 2016;124:868-874.
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16:448-457.
- Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J.* 2010;24(4):1023-34.
- ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Ida T, Hara M, Nakamura Y, Kozaki S, Tsunoda S, Ihara H, et al. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neurosci Lett.* 2008;432(3):232-236.
- Imaizumi T, Itaya H, Fujita K, Kudoh D, Kudoh S, Mori K, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha in cultured human endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide or interleukin-1alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):410-415.
- Ingram S, Hechtman L, Morgenstern G. Outcome issues in ADHD: Adolescent and adult long-term outcome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1999;5(3):243-250.
- Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, Haavik J, Furu K, Klungsøyr K. Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):452-459.
- Ishiuji Y, Coghill RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, Yosipovitch G. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 2009;161:1072-1080.
- Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol.* 2011;74(1):1-13.
- Jarick I, Volckmar AL, Putter C, Pechlivanis S, Nguyen TT, Dauvermann MR, et al. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2012;19:115-121.

- Jemli A, Eshili A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, Gaha L, et al. Association of the IFN- $\gamma$  (+874A/T) Genetic Polymorphism with Paranoid Schizophrenia in Tunisian Population. *Immunol Invest*. 2017;46(2):159-171.
- Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015;7:27-38.
- Jensen P, Hinshaw S, Swanson J, Greenhill L, Conners C, Arnold L, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22:60-73.
- Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:147-158.
- Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implication for research, practice and DSM V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(8):1065-1079.
- Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: A follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124:644-657.
- Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-  $\alpha$ , and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26:748-753.
- Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2013;53:52-62.
- Juttler E, Tarabin V, Schwaninger M. Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist*. 2002;8:268-275.
- Kadesjö B, Gillberg C. Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:820-828.
- Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts*. 2018;9(1):64-79.
- Kamikawa H, Hori T, Nakane H, Aou S, Tashiro N. IL-1 $\beta$  increases norepinephrine level in rat frontal cortex: involvement of prostanooids, NO, and glutamate. *Am J Physiol*. 1998;275(3):R803-10.
- Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Whitfield J, Franchi L, et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA. *J Biol Chem*. 2006;281(48):36560-8.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School - Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980-988.

- Kawaguchi M, Kokubu F, Kuga H, Matsukura S, Hoshino H, Ieki K, et al. Modulation of bronchial epithelial cells by IL-17. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:804-809.
- Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, Yamada K, Mizuno T, Takeuchi H, et al. Production and functions of IL-17 in microglia. *J Neuroimmunol*. 2008;194:54-61.
- Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13:1173-1175.
- Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):285-307.
- Kim Y, Chang H. Correlation between attention deficit hyperactivity disorder and sugar consumption, quality of diet, and dietary behavior in school children. *Nutr Res Pract*. 2011;5:236-245.
- Kim JI, Kim JW, Park JE, Park S, Hong SB, Han DH, et al. Association of the GRIN2B rs2284411 polymorphism with methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2017 Aug;31(8):1070-1077.
- Kim JI, Kim JW, Park S, Hong SB, Lee DS, Paek SH, et al. The GRIN2B and GRIN2A Gene Variants Are Associated With Continuous Performance Test Variables in ADHD. *J Atten Disord*. 2016.
- Kim JW, Lee J, Kim BN, Kang T, Min KJ, Han DH, et al. Theta-phase gamma-amplitude coupling as a neurophysiological marker of attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Neurosci Lett*. 2015;603:25-30.
- Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40:1830-5.
- Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. IFN-g mediates crescent formation and cell-mediated immune injury in murine glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:752-9.
- Kiyota T, Ingraham KL, Swan RJ, Jacobsen MT, Andrews SJ, Ikezu T. AAV serotype 2/1-mediated gene delivery of anti-inflammatory interleukin-10 enhances neurogenesis and cognitive function in APP+PS1 mice. *Gene Ther*. 2012;19(7):724-733.
- Klorman R. Cognitive event-related potentials in attention deficit disorder. *J Learn Disabil*. 1991;24:130-140.
- Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1142-1147.
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*. 2002;25(3):154-159.
- Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:751-756.

- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
- Kovatchev B, Cox D, Hill R, Reeve R, Robeva R, Loboschewski T. A psychophysiological marker of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)--defining the EEG consistency index. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2001;26(2):127-140.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1907-15.
- Kroger A, Koster M, Schroeder K, Hauser H, Mueller PP. Activities of IRF-1. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22:5-14.
- Kubota T, Majde JA, Brown RA, Krueger JM. Tumor necrosis factor receptor fragment attenuates interferon- $\gamma$ -induced non-REM sleep in rabbits. *J Neuroimmunol.* 2001;119:192-198.
- Kuperman S, Johnson B, Arndt S, Lindgren S, Wolraich M. Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(8):1009-1017.
- Kutuk MO, Tufan AE, Guler G, Yalin OO, Altintas E, Bag HG, et al. Migraine and associated comorbidities are three times more frequent in children with ADHD and their mothers. *Brain and Development.* 2018;40:857-864.
- Laan M, Cui ZH, Hoshino H, Lotvall J, Sjostrand M, Gruenert DC, et al. . Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol.* 1999;162:2347-2352.
- Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Influence of interleukin-1 $\beta$  on exploratory behaviors, plasma ACTH, corticosterone, and central biogenic amines in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;137:351-361.
- Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Lee SS, Willcutt E. Instability of the DSM-IV subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Archives of General Psychiatry.* 2005;62, 896-902.
- Lai CS, Gerrelli D, Monaco AP, Fisher SE, Copp AJ. FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain.* 2003;126(Pt 11):2455-2462.
- Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127(3):462-470.
- Lasky-Su J, Anney RJ, Neale BM, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. Genomewide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(8):1355-1358.
- Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;5;147B(8):1345-1354.

- Leal MC, Casabona JC, Puntel M, Pitossi FJ. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ : reliable targets for protective therapies in Parkinson's Disease? *Front Cell Neurosci.* 2013;7:53.
- Ledeboer A, Brevé JJ, Wierinckx A, van der Jagt S, Bristow AF, Leysen JE, et al. Expression and regulation of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in rat astroglial and microglial cells. *Eur J Neurosci.* 2002;16(7):1175-85.
- Lee M, Schwab C, McGeer PL. Astrocytes are GABAergic cells that modulate microglial activity. *Glia.* 2011;59(1):152-165.
- Leffa DT, Bellaver B, de Oliveira C, de Macedo IC, de Freitas JS, Grevet EH, et al. Increased Oxidative Parameters and Decreased Cytokine Levels in an Animal Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neurochem Res.* 2017;42(11):3084-3092.
- Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A Review on the Role of Inflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimmunomodulation.* 2018;25(5-6):328-333.
- Lehohla M, Kellaway L, Russell VA. NMDA receptor function in the prefrontal cortex of a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder. *Metab Brain Dis.* 2004;19(1-2):35-42.
- Lemiere J, Danckaerts M, Van Hecke W, Mehta MA, Peeters R, Sunaert S, et al. Brain activation to cues predicting inescapable delay in adolescent attention deficit/hyperactivity disorder: An fMRI pilot study. *Brain Research.* 2012;1450:57-66.
- Lesch KP, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry.* 2011;16:491-503.
- Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genomewide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of neural transmission.* 2008;115(11):1573-1585.
- Levin ED, Connors CK, Silva D, Hinton SC, Meck WH, March J, et al. Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacol (Berl).* 1998;140:135-141.
- Li J, Ramenaden ER, Peng J, Koito H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Tumor necrosis factor alpha mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present. *J Neurosci.* 2008;28:5321-5330.
- Li X, Jiang J, Zhu W, Yu C, Sui M, Wang Y, Jiang T. Asymmetry of prefrontal cortical convolution complexity in males with attention-deficit/ hyperactivity disorder using fractal information dimension. *Brain Dev.* 2007;29:649-655.
- Li Y, Liu L, Kang J, Sheng JG, Barger SW, Mrak RE, et al. Neuronal-glia interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression. *J Neurosci.* 2000;20(1):149-155.
- Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Res.* 2014;30;219(1):10-24.

- Licinio J, Wong ML: The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry*. 1999;4:317-327.
- Lien L, Lien N, Heyerdahl S, Thoresen M, Bjertness E. Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among adolescents in Oslo, Norway. *Am J Public Health*. 2006;96(10):1815-1820.
- Lin YT, Chen YC, Gau SS, Yeh TH, Fan HY, Hwang YY, et al. Associations between allergic diseases and attention deficit hyperactivity/oppositional defiant disorders in children. *Pediatr Res*. 2016;80:480-485.
- Ling ZD, Potter ED, Lipton JW, Carvey PM. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol*. 1998;149:411-423.
- Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, et al. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2016;7:36.
- Lionel AC, Crosbie J, Barbosa N, Goodale T, Thiruvahindrapuram B, Rickaby J, et al. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Sci Transl Med*. 2011;3:95ra75.
- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*. 2005;46:703e713.
- Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2014;15:6-15.
- Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke*. 1994;25(7):148-8.
- Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(4):189-195.
- MacMaster FP, Carrey N, Sparkes S, Kusumakar V. Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):184-187.
- Magliero A, Bashore TR, Coles MG, Donchin E. On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*. 1984;21:171-186.
- Markovska-Simoska S, Pop-Jordanova N. Quantitative EEG in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of absolute and relative power spectra and theta/beta ratio. *Clin EEG Neurosci*. 2017;48(1):20-32.
- Martin A, Bloch MH, Volkmar FR. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*. 5th edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins. 2018;364-388.
- Matute C, Domercq M, Sanchez-Gomez MV. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. *Glia*. 2006;53(2):212-224.

- McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):355-66.
- McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* 2008;5:45.
- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 2019;50(4):892-906.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
- McTigue DM, Tripathi RB. The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS. *J Neurochem.* 2008;107:1-19.
- McVoy M, Lytle S, Fulchiero E, Aebi ME, Adeleye O, Sajatovic M. A systematic review of quantitative EEG as a possible biomarker in child psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2019;279:331-344.
- Meissner F, Molawi K, Zychlinsky A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1beta accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(29):13046-50.
- Mertz PM, Dewitt DL, Stetler-Stevenson WG, Wahl LM. Interleukin 10 suppression of monocyte prostaglandin H synthase-2. Mechanism of inhibition of prostaglandin-dependent matrix metalloproteinase production. *J Biol Chem.* 1994;269(33):21322-21329.
- Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin.* 2009;35:959-972.
- Mick E, Neale B, Middleton FA, McGough JJ, Faraone SV. Genome-wide association study of response to methylphenidate in 187 children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(8):1412-8.
- Miłkowska P, Popko K, Demkow U, Wolańczyk T. Pro-inflammatory Cytokines in Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1021:73-80.
- Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):297-306.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-741.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70:663-671.
- Miller CH, Maher SG, Young HA. Clinical Use of Interferon-gamma. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1182:69-79.

- Miller EM, Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA, Glaser PE. Aberrant glutamate signaling in the prefrontal cortex and striatum of the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*. 2014;231(15):3019-3029.
- Misener VL, Schachar R, Ickowicz A, Malone M, Roberts W, Tannock R, et al. Replication test for association of the IL-1 receptor antagonist gene, IL1RN, with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CL Neuropsychobiology*. 2004;50(3):231-4.
- Mitchell RCB, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(3):274-96.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol*. 1997;159(6):2994-9.
- Miyadera H, Tokunaga K. Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism. *J Hum Genet*. 2015;60:697-702.
- Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17:120.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74:15-25.
- Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett*. 1994;165(1-2):208-210.
- Molina-Holgado E, Vela JM, Arévalo-Martín A, Guaza C. LPS/IFN-gamma cytotoxicity in oligodendroglial cells: role of nitric oxide and protection by the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Eur J Neurosci*. 2001;13(3):493-502.
- Molina-Holgado F, Grecis R, Rothwell NJ. Actions of exogenous and endogenous IL-10 on glial responses to bacterial LPS/cytokines. *Glia*. 2001;33(2):97-106.
- Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stim-ulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002;27:231-249.
- Monje M, Toda H, Palmer T. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003;302:1760-1765.
- Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):257-65.

- Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):316-8.
- Moore KW, O'garra A, De Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:165-190.
- Morice E, Billard JM, Denis C, Mathieu F, Betancur C, Epelbaum J, et al. Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10):2108-16.
- Moron JA, Zakharova I, Ferrer JV, Merrill GA, Hope B, Lafer EM, et al. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci*. 2003;23(24):8480-8.
- Morrison JR, Stewart MA. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28:888-891.
- Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:155-174.
- Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. Nobel Tıp Yayıncılık.1.Baskı. 2015.
- Naaijen J, Bralten J, Poelmans G; IMAGE consortium, Glennon JC, Franke B, et al. Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e999.
- Nadeem A, Ahmad SF, Attia SM, Al-Ayadhi LY, Bakheet SA, Al-Harbi NO. Oxidative and inflammatory mediators are upregulated in neutrophils of autistic children: Role of IL-17A receptor signaling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;90:204-211.
- Nag S, Snowling M. School underachievement and specific learning difficulties. IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental health Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. 2012.
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxelbased meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(11):1154-1163.
- National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Nice Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People, and Adults, National Institute for Health and Clinical Excellence. UK: 2009.
- Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1337-1344.

- Neale BM, Medland S, Ripke S, Anney RJ, Asherson P, Buitelaar J, et al. Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010a;49:906-920.
- Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(9):884-97.
- Neale SA, Copeland CS, Uebele VN, Thomson FJ, Salt TE. Modulation of hippocampal synaptic transmission by the kynurenine pathway member xanthurenic acid and other VGLUT inhibitors. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):1060-1067.
- Neurauter G, Schrocksnadel K, Scholl-Burgi S, Sperner-Unterweger B, Schubert C, Ledochowski M, et al. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Curr Drug Metab*. 2008;9(7):622-627.
- Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge GL, Conn PJ, Ferraguti F, Schoepp DD, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011;60(7–8):1017-1041.
- Nicoletti F, Zaccone P, Di Marco R, Di Mauro M, Magro G, Grasso S, et al. The effects of a nonimmunogenic form of murine soluble interferon-g receptor on the development of autoimmune diabetes in the NOD mouse. *Endocrinology*. 1996;137:5567-75.
- Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:234-240.
- Nigg JT. ADHD, lead exposure and prevention: how much lead or how much evidence is needed? *Expert Rev Neurother*. 2008;8:519-521.
- Norris JG, Tang LP, Sparacio SM, Benveniste EN. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol*. 1994;152:841-850.
- O'Shea TM, Joseph RM, Kuban KC, Allred EN, Ware J, Coster T, et al. Elevated blood levels of inflammation-related proteins are associated with an attention problem at age 24 mo in extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2014;75(6):781-787.
- Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism – effects of medication. *Behav Brain Funct*. 2010;6:29.
- Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*. 2010;6:32.
- Oades RD. An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Atten Defic Hyperact Disord*. 2011;3(4):301-318.

- Obel C, Zhu JL, Olsen J, Breining S, Li J, Grønberg TK, et al. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy- A re- examination using a sibling design. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57:532-537.
- O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:114-131.
- Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, et al. A genome wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1268-1279.
- Ogrim G, Kropotov J, Hestad K. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Res*. 2012;198(3):482-488.
- Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem*. 1998;70:299-307.
- Onozaki K, Matsushima K, Aggarwal BB, Oppenheim JJ. Human interleukin 1 is a cytotoxic factor for several tumor cell lines. *J Immunol*. 1985;135(6):3962-8.
- Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162-72.
- Organization, W.H., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Vol. 1. 1992: World Health Organization.
- Organization, W.H., *The ICD-9 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines* Vol. 1. 1978: World Health Organization.
- Ozdogan MF, Yorbik O, Ulas UH, Hamamcioglu K, Vural O. Effect of methylphenidate on auditory event related potential in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68:1267-1272.
- Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:86-105.
- Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007;21:9-19.
- Pahan K, Khan M, Singh I. Interleukin-10 and interleukin-13 inhibit proinflammatory cytokine-induced ceramide production through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Neurochem*. 2000;75(2):576-582.
- Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, et al. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: gender effect. *Psychiatry Res* 2015;229:374-380.

- Palmer E, Finger S. An early description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798). *Child Psychol Psychiatry Rev.* 2001;6:66-73.
- Pan W, Kastin A. Upregulation of the transport system for TNF $\alpha$  at the blood-brain barrier. *Arch Physiol Biochem.* 2001;109 (4):350-353.
- Pan W, Kastin AJ. Penetration of neurotrophins and cytokines across the blood-brain/blood-spinal cord barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;36(2-3):291-298.
- Pan W, Kastin AJ. TNF  $\alpha$  transport across the blood-brain barrier is abolished in receptor knockout mice. *Exp Neurol.* 2002;174(2):193-200.
- Passarelli F, Donfrancesco R, Nativio P, Pascale E, Di Trani M, Patti AM, et al. Anti-Purkinje cell antibody as a biological marker in attention deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Neuroimmunol.* 2013;258:67-70.
- Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:1002-1012.
- Pav M, Kovaru H, Fiserova A, Havrdova E, Lisa V. Neurobiological aspects of depressive disorder and antidepressant treatment: Role of glia. *Physiol Res.* 2008;57:151-164.
- Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RC. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001;22(6):873-83.
- Pickering M, Cumiskey D, O'Connor JJ. Actions of TNF- $\alpha$  on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp Physiol.* 2005;90(5):663-670.
- Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003;61:1113-1120.
- Platzer C, Döcke W, Volk H, Prösch S. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol.* 2000;105(1):31-38.
- Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1385-1390.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164:942-948.
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56:345-365.
- Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2): 434-442.
- Poloni M, Facchetti D, Mai R, Micheli A, Agnoletti L, Francolini G, et al. Circulating levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  and its soluble receptors are increased in the

- blood of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 2000;287(3):211-214.
- Posner J, Park C, Wang Z. Connecting the dots: A review of resting connectivity MRI studies in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology Review*. 2014;24:3-15.
- Posner J, Rauh V, Gruber A, Gat I, Wang Z, Peterson BS. Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 2013;213:24-30.
- Potter ED, Ling ZD, Carvey PM. Cytokine induced conversion of mesencephalic derived progenitor cells into dopamine neurons. *Cell Tissue Res*. 1999;296:235-246.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801-808.
- Qian L, Hong JS, Flood PM. Role of microglia in inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons: neuroprotective effect of interleukin 10. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):367-371.
- Qiu M, Ye Z, Li Q, Liu G, Xie B, Wang J. Changes of brain structure and function in ADHD children. *Brain Topography*. 2011;24:243-252.
- Qiu R, Zhou L, Ma Y, Zhou L, Liang T, Shi L, et al. Regulatory T Cell Plasticity and Stability and Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018.
- Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):253-6.
- Rada P, Mark GP, Vitek MP, Mangano RM, Blume AJ, Beer B, et al. Interleukin-1 beta decreases acetylcholine measured by microdialysis in the hippocampus of freely moving rats. *Brain Res*. 1991;550(2):287-290.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord. Drug Targets*. 2007;6:219-233.
- Ramana CV, Gil MP, Schreiber RD, Stark GR. Stat1-dependent and -independent pathways in IFN-g-dependent signaling. *Trends Immunol*. 2002;23:96-101.
- Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, et al. Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly. *Toxicol*. 2015;34(4):355-365.
- Remarque EJ, Bollen EL, Weverling-Rijnsburger AW, Laterveer JC, BlauwR GJ, Westendorp G. Patients with Alzheimer's disease display a proinflammatory phenotype. *Exp Gerontol*. 2001;36(1):171-176.
- Reynolds IJ, Harris KM, Miller RJ. NMDA receptor antagonists that bind to the strychnine-insensitive glycine site and inhibit NMDA-induced Ca<sup>2+</sup> fluxes and [3H]GABA release. *Eur J Pharmacol*. 1989;172(1):9-17.

- Ribasés M, Hervas A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):935-945.
- Ribasés M, Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Gómez N, Nogueira M, et al. An association study of sequence variants in the forkhead box P2 (FOXP2) gene and adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder in two European samples. *Psychiatr Genet*. 2012;22(4):155-160.
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, Weber T, Tumani H, Broocks A, et al. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol*. 1995;37(1):82-88.
- Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA. Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuroimmunol*. 1995;63:113-123.
- Rios C, Santamaria A. Quinolinic acid is a potent lipid peroxidant in rat brain homogenates. *Neurochem Res*. 1991;16:1139-1143.
- Robaey P, McKenzie S, Schachar R, Boivin M, Bohbot VD. Stop and look! Evidence for a bias towards virtual navigation response strategies in children with ADHD symptoms. *Behav Brain Res*. 2016;298(Pt A):48-54.
- Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, Swenson CA, Crisafi GM, Jackson MM, et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:13319-13324.
- Ross FM, Allan SM, Rothwell NJ, Verkhratsky A. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. *J Neuroimmunol*. 2003;144(1-2):61-67.
- Rothenberger A, Neumarker KJ. *Wissenschaftsgeschichte der ADHS. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit, Steinkopff, Darmstadt*. 2005.
- Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Scott S, Brammer M. Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1823-1833.
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):593-601.
- Sairanen TR, Lindsberg PJ, Brenner M, Carpen O, Siren A. Differential cellular expression of tumor necrosis factor-alpha and Type I tumor necrosis factor receptor after transient global forebrain ischemia. *J Neurol Sci*. 2001;186(1-2):87-99.
- Sallmann S, Juttler E, Prinz S, Petersen N, Knopf U, Weiser T, et al. Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons. *J Neurosci*. 2000;20:8637-8642.

- Satterfield JH, Lesser LI, Podosin RL. 1971. Evoked cortical potentials in hyperkinetic children. *Calif Med.* 1971;115:48.
- Sawada M, Suzumura A, Hosoya H, Marunouchi T, Nagatsu T. Interleukin-10 inhibits both production of cytokines and expression of cytokine receptors in microglia. *J Neurochem.* 1999;72(4):1466-71.
- Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Res.* 2017;74:139-148.
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-888.
- Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating IL-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduct.* 2006;6:240-259.
- Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry.* 2007;61:720-724.
- Schimanski LA, Ali DW, Baker GB, Nguyen PV. Impaired hippocampal LTP in inbred mouse strains can be rescued by beta-adrenergic receptor activation. *Eur J Neurosci.* 2007;25(5):1589-98.
- Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards CK 3rd. Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis. *Exp Dermatol.* 2004;13(4):193-222.
- Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: Glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:1-10.
- Schwartz A, Wada T, Kinoshita K, Tesch G, Kelley VR. IFN-gamma receptor signaling is essential for the initiation, acceleration, and destruction of autoimmune kidney disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Immunol.* 1998;161:494-503.
- Schwartz M, Solomon A, Lavie V, Ben-Bassat S, Belkin M, Cohen A. Tumor necrosis factor facilitates regeneration of injured central nervous system axons. *Brain Res.* 1991;545(1-2):334-8.
- Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(1):1.
- Sciberras E, Ukoumunne OC, Efron D. Predictors of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder in children aged 6-7 years: A national longitudinal study. *Journal of Abnormal Child Psychology.* 2011;39:1025-1034.
- Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, et al. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2002;7:72-74.

- Seifert J, Scheuerpflug P, Zillessen KE, Fallgatter A, Warnke A. Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003;110:821-829.
- Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Front Biosci*. 2008;13:5094-5107.
- Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):467-472.
- Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209-225.
- Sharp SI, McQuillin A, Gurling HM. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):590-600.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(49):19649-19654.
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:540-549.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;72(3):191-197.
- Skounti M, Philalithis A, Mpitaraki K, Vamvoukas M, Galanakis E. Attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren in Crete. *Acta Paediatr*. 2006;95:658-663.
- Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet*. 2002;71:959-963.
- Smith KM. Hyperactivity in mice lacking one allele of the glutamic acid decarboxylase 67 gene. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2018;10(4):267-271.
- Smith TF, Anastopoulos AD, Garrett ME, Arias-Vasquez A, Franke B, Oades RD, et al. Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B:691-704.
- Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(5):440-455.
- Song DH, Shin DW, Jon DI, Ha EH. Effects of methylphenidate on quantitative EEG of boys with attention-deficit hyperactivity disorder in continuous performance test. *Yonsei Med J*. 2005;46(1):34-41.

- Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit disorder. *Lancet*. 2003;362: 1699-1707.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention deficit/ hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr*. 2007;7(suppl 1):7-81.
- Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(4):300-4.
- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1432-1437.
- Sterley TL, Howells FM, Russell VA. Evidence for reduced tonic levels of GABA in the hippocampus of an animal model of ADHD, the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 2013;1541:52-60.
- Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1902;1: 1008-1012.
- Stoff DM, Pollock L, Vitiello B, Behar D, Bridger WH. Reduction of (3H)-imipramine binding sites on platelets of conduct-disordered children. *Neuropsychopharmacology*. 1987;1(1):55-62.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44:489-501.
- Strle K, Zhou JH, Shen WH, Broussard, SR, Johnson RW, Freund GG, et al. Interleukin-10 in the brain. *Crit Rev Immunol*. 2001;21(5):427-449.
- Sudo K, Takezawa Y, Kohsaka S, Nakajima K. Involvement of nitric oxide in the induction of interleukin-1 beta in microglia. *Brain Res*. 2015;1625:121-134.
- Suffin SC, Emory WH. Neurometric subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clin Electroencephalogr*. 1995;26:76-83.
- Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e199.
- Sun L, Cao Q, Long X, Sui M, Cao X, Zhu C, et al. Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 2012;201:120-127.
- Takeuchi T, Misaki A, Liang SB, Tachibana A, Hayashi N, Sonobe H et al. Expression of T-cadherin (CDH13, H-Cadherin) in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2000;74:1489-1497.
- Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014;2:288-294.

- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:199-219.
- Tandon M, Pergjika A. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2017;26(3):523-538.
- Tau G, Rothman P. Biologic functions of the IFN-g receptors. *Allergy.* 1999;54:1233-51.
- Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2010;2:267-289.
- Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LB, Porciuncula LO, Emanuelli T, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem Int.* 2002;40:621-7.
- Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 1991;5:2516-2522.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(1):3-16.
- Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child.* 2012;97(3):260-265.
- Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240-1250.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harreington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry.* 1999;174:105-111.
- Thapar A, Martin J, Mick E, Arias Vasquez A, Langley K, Scherer SW, et al. Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Mol Psychiatry.* 2015;21:1202-1207.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135:994-1001.
- Thornton P, Pinteaux E, Gibson RM, Allan SM, Rothwell NJ. Interleukin-1-induced neurotoxicity is mediated by glia and requires caspase activation and free radical release. *J Neurochem.* 2006;98:258-266.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters.* 2006;400:39-43.
- Tiesler CM, Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *European Child & Adolescent Psychiatry.* 2014;23:913-929.

- Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res.* 2007;85:2059-2070.
- Toto M, Margari F, Simone M, Craig F, Petruzzelli MG, Tafuri S, et al. Antibasal Ganglia Antibodies and antistreptolysin O in noncomorbid ADHD. *J Atten Disord.* 2015;19:965-970.
- Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology.* 2009;57:579-589.  
Tsakiri N, Kimber I, Rothwell NJ, Pinteaux E. Differential effects of interleukin-1 alpha and beta on interleukin-6 and chemokine synthesis in neurones. *Mol Cell Neurosci.* 2008a;38:259-265.
- Tsuruda T, Imamura T, Hatakeyama K, Asada Y, Kitamura K. Stromal cell biology. *Circ J.* 2010;74:1042-1050.
- Tu H, Rady PL, Juelich T, Smith EM, Tying SK, Hughes TK. Cytokine regulation of tryptophan metabolism in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: implications for protective and toxic consequences in neuroendocrine regulation. *Cellular & Molecular Neurobiology.* 2005;25:673-80.
- Turrigiano G. Homeostatic signaling: the positive side of negative feedback. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(3):318-324.
- Turrigiano GG. More than a sidekick: glia and homeostatic synaptic plasticity. *Trends Mol Med.* 2006;12(10):458-460.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;61:1361-1369.
- van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2012;36:1093-1110.
- Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol.* 1992;10:411-452.
- Verlaet AAJ, Breynaert A, Ceulemans B, De Bruyne T, Fransen E, Pieters L, et al. Oxidative stress and immune aberrancies in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a case-control comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(5):719-729.
- Vidaurre J, Twanow JDE. Attention deficit hyperactivity disorder and associated cognitive dysfunction in pediatric epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2017;24:282-291.
- Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:626-640.
- Wang GJ, Volkow ND, Wigal T, Kollins SH, Newcorn JH, Telang F, et al. Long-term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactive disorder. *PLoS One.* 2013;15;8(5):e63023.

- Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821-852.
- Weis M, Weis G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, Lewis M (third ed.) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2002;645-670.
- Wewers MD, Dare HA, Winnard AV, Parker JM, Miller DK. IL-1 beta-converting enzyme (ICE) is present and functional in human alveolar macrophages: macrophage IL-1 beta release limitation is ICE independent. *J Immunol.* 1997;159(12):5964-72.
- Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med.* 2002;53:113-131.
- Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neurotherapeutics.* 2012;9:490-499.
- Williams K. Autoimmunity as a Risk Factor for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(3):185-186.
- Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit/hyperactivity disorder confirms the role of rare variants and implicates duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry.* 2012;169:195-204.
- Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity.* 2019;50:302-316.
- Winsberg BG, Javitt DC, Silipo GS, Doneshka P. Mismatch negativity in hyperactive children: effects of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29:229-233.
- Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB, Mostofsky SH. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(1):175-184.
- Wu CW, Chen YC, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Huang AM, et al. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *J Neurochem.* 2007;103:2471-2481.
- Xiao BG, Link H. IFN- $\gamma$  production of adult rat astrocytes triggered by TNF- $\alpha$ . *Neuro Report.* 1998;9:1487-1490.
- Xing HQ, Hayakawa H, Izumo K, Kubota R, Gelpi E, Budka H, et al. In vivo expression of proinflammatory cytokines in HIV encephalitis: an analysis of 11 autopsy cases. *Neuropathology.* 2009;29(4):433-442.
- Xiu MH, Yang GG, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Wang ZR, et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophr Res.* 2014;156(1):9-14.
- Yirmiya R, Winocur G, Goshen I. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. *Neurobiol Learn Mem.* 2002;78(2):379-89.

- Yoon HH, Iacono WG, Malone SM, Bernat EM, McGue M. The effects of childhood disruptive disorder comorbidity on P3 event-related brain potentials in preadolescents with ADHD. *Biol Psychol.* 2008;79:329-336.
- Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(10):1036-1043.
- Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res.* 1994;643:40-49.
- Zhang GX, Xiao BG, Bai XF, van der Meide PH, Orn A, Link H. Mice with IFN-g receptor deficiency are less susceptible to experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol.* 1999;162:3775-81.
- Zhao B, Schwartz JP. Involvement of cytokines in normal CNS development and neurological disease: recent progress and perspectives. *J Neurosci Res.* 1998;52:7-16.
- Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:1392-1398.
- Zhou X, Schmidtke P, Zepp F, Meyer CU. Boosting interleukin-10 production: therapeutic effects and mechanisms. *Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2005;5(4):465-475.
- Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(10):2121-2131.
- Zhu CB, Carneiro AM, Dostmann WR, Hewlett WA, Blakely RD, et al. p38 MAPK activation elevates serotonin transport activity via a trafficking-independent, protein phosphatase 2A-dependent process. *J Biol Chem.* 2005;280(16):15649-58.
- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol.* 2010;28: 445-489.
- Zmarowski A, Wu HQ, Brooks JM, Potter MC, Pellicciari R, Schwarcz R, et al. Astrocyte-derived kynurenic acid modulates basal and evoked cortical acetylcholine release. *Eur J Neurosci.* 2009;29:529-538.

