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

NLRP3 İNFLAMAZOMU, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 KAN DÜZEYLERİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. Zeynep Burcu YILDIZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ümit IŞIK

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırmaları Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-8722 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA 2023

BEYAN

"NLRP3 İNFLAMAZOMU, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 KAN DÜZEYLERİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ" adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan
Dr. Zeynep Burcu YILDIZ
İmza

Danışman
Doç. Dr. Ümit IŞIK
İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca tecrübelerini dinlemekten büyük keyif aldığım, klinik gözlemleri ve yaklaşımları ile mesleki bilgilerime büyük katkısı olan, bölümümüzün kurucusu sayın Prof. Dr. Evrim Aktepe'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar gerekli tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Ümit Işık'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca mutlu olduğum günler kadar, kötü günlerimde de her zaman yanımda olan, beraber yol aldığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çocuk psikiyatri asistan arkadaşlarıma,

Beraber çok şey paylaştığımız Anabilim dalımızın tüm çalışanlarına ve SDÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümü hocalarına, asistanlarına,

Hayatta var olmamı sağlayan, beni koşulsuz seven ve en zor şartlara rağmen bugünlere kadar getiren, her an ve her koşulda yanımda olan canım ailem; annem Necla Yıldız ve babam Bayram Yıldız'a,

Araştırmamıza gönüllü olarak destek veren tüm çocuklara ve ailelere,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Zeynep Burcu Yıldız

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN ..... **i**
TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu 4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 4
2.1.2. Epidemiyoloji 6
2.1.3. Etyoloji 7
2.1.3.1. Genetik Faktörler 7
2.1.3.2. Nöroanatomik Faktörler: 8
2.1.3.3. Nörofizyolojik Faktörler: 9
2.1.3.4. Nörokimyasal Faktörler: 9
2.1.3.5. Çevresel ve Psikososyal Faktörler: 10
2.1.4. Tanı ve Klinik Görünüm 11
2.1.5. Ayırıcı Tanı ve Eş tanılar 14
2.2. NLRP3 İNFLAMAZOMU, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 YOLAĞI 17
2.3. DEHB VE NLRP3, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 İLİŞKİSİ 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM **22**
3.1. Örneklem 22
3.2. Yöntem 23
3.3. Veri Toplama Araçları 24
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu: 24
3.3.2. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği Kısa Form-CEDÖ-27: 24
3.3.3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28): 25
3.3.4. Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ): 25
3.3.5. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA): 25

3.3.6. Turgay-DSM-IV' e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö): . 26
3.3.7. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R (WISC-R): 26
3.4. Biyokimyasal Analiz 26
3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması 26
3.4.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar 27
3.4.3. Kullanılan Reaktif Malzemeleri..... 27
3.4.4. Caspase 1 Çalışma Prensibi: 27
3.4.5. IL-1 Beta Çalışma Prensibi:..... 28
3.4.6. IL-18 Çalışma Prensibi: 28
3.4.7. NLRP3 Çalışma Prensibi: 28
3.5. İstatiksel Analiz 29
3.6. Etik 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ 51
ÖZET 52
ABSTRACT 53
KAYNAKLAR 54

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. DEHB ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 30

Tablo 2. DEHB Tanılı Olguların Ek Tanı Dağılımları 33

Tablo 3. DEHB ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 33

Tablo 4. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum IL-1 Beta, NLRP3, Caspase 1, Log IL-18 Düzeyleri 35

Tablo 5. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum IL-1 Beta, NLRP3, Caspase 1, IL-18 Düzeyleri 35

Tablo 6. Demografik Verilerin IL-18, IL-1 Beta, Caspase 1, NLRP3 ile Korelasyonu 38

Tablo 7. Klinik Özelliklerin IL-18, IL-1 Beta, Caspase 1, NLRP3 ile Korelasyonu 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. DEHB ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 30

Tablo 2. DEHB Tanılı Olguların Ek Tanı Dağılımları 33

Tablo 3. DEHB ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 33

Tablo 4. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum IL-1 Beta, NLRP3, Caspase 1, Log IL-18 Düzeyleri 35

Tablo 5. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum IL-1 Beta, NLRP3, Caspase 1, IL-18 Düzeyleri 35

Tablo 6. Demografik Verilerin IL-18, IL-1 Beta, Caspase 1, NLRP3 ile Korelasyonu 38

Tablo 7. Klinik Özelliklerin IL-18, IL-1 Beta, Caspase 1, NLRP3 ile Korelasyonu 39

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

5HTT	: Serotonin transporter gene
AAB	: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
ADRA2A	: Alpha-2A adrenergic receptor
AIM2	: Absent-in-melanoma 2
ASC	: Apopitoz ilişkili benek benzeri protein (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)
BDNF	: Beyin-türevli nörotrofik faktör
BMI	: Vücut kitle indeksi
BP	: Bipolar
BP-D	: Bilişsel problemler dikkatsizlik
CHNRNA4	: Neuronal nicotinic acetylcholine receptor α4 subunit
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
DA	: Dopamin
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler kalıp (damage-associated molecular patterns)
DAT	: Dopamin Taşıyıcısı
DB	: Davranış bozukluğu
DDC	: DOPA decarboxylase
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB İndeksi-D	: DEHB indeksi-dikkatsizlik
DEHB İndeksi-H	: DEHB indeksi-hiperaktivite
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DRD	: Dopamin reseptörü
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı)
DTG	: Diffüzyon Tensör Görüntüleme
DZ	: Dizigot
EEG	: Elektroensefalogram

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

GRIN2A : Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2A

GRM7 : Glutamate Metabotropic Receptor 7

GWAS : Genome-wide association studies

HA : Hiperaktivite

HO-1 : Heme oxygenase-1

HTR : Serotonin receptor

IL-18 : İnterlökin 18

IL-18BPA : IL-18 binding protein

IL-18R : IL-18 receptor

IL-1β : İnterlökin-1beta

IL-6 : İnterlökin-6

KG : Karşı gelme

KOKGB : Karşı olma karşı gelme bozuukluğu

KSADS : The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

LPS : Lipopolisakkarit

LTP : Long-term potentiation

MAO : Monoamin Oksidaz

MAPK : Mitojenle aktive olan protein kinaz

MDB : Major depresif bozukluk

MKB : Madde kullanım bozukluğu

mRNA : Mesajcı RNA

MSG : Monosodyum glutamat

MSS : Merkezi sinir sitemi

MZ : Monozigot

NE : Norepinefrin

NEK7 : NIMA-ilişkili kinaz 7

NET : Noradrenalin taşıyıcı geni

NF-κB : Nuclear Factor kappa B

NLR	: NOD Benzeri Reseptörler (NOD-like receptor)
NLRC	: NLR Family CARD Domain Containing
NLRP3	: NLR family Pyrin domain containing 3
NOD	: Nucleotide Binding Oligomerisation Domain Protein
NPC	: Neural progenitor cell
Nrf2	: Nuclear factor erythroid 2-related factor
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler kalıp (pathogen-associated molecular patterns)
PFK	: Prefrontal korteks
PMRS	: Proton manyetik rezonans spektroskopi
PRR	: Örüntü Tanıma Reseptörleri (Pattern Recognition Receptor)
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SCH	: Şizofreni (Schizophrenia)
SNAP25	: Synaptosomal-associated protein 25
SPECT	: Single photon emission computed tomography
TLR	: Toll benzeri reseptörler (Toll Like Receptor)
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü alfa
TPH	: Tryptophan hydroxylase
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
ZY	: Zihinsel yetersizlik
(CEDÖ)	: Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği
(CÖDÖ)	: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
(ÇADÖ)	: Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
(GGA)	: Güçler ve Güçlükler Anketi verilmiştir.
(PBMC'ler)	: Periferik kan mononükleer hücrelerinde
(T- DSM- IV-Ö)	: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği
(WISC-R)	: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R

1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize kronik, nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin dünyada yaygınlık oranı çocuklarda % 5-12 olarak tanımlanmış olup, ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise DEHB'nin prevalans oranı %12,4 olarak tespit edilmiştir (1,2). Oldukça yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluk olmasına rağmen, DEHB'nin spesifik sebepleri karmaşık heterojenliği sebebiyle net bir şekilde tanımlanmamıştır. DEHB birden fazla etiyolojiye sahip bir bozukluktur. Genetik, nörolojik ve çevresel faktörlerin kombinasyonları patogeneze ve onun heterojen fenotipine katkıda bulunur(3).Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DEHB'si olan bir grup çocukta bir dizi bağışıklık belirtecini araştırılmış ve DEHB olan çocuklarda artmış oksidatif hasar belirteçleri seviyelerine dair bazı belirtiler bulunmuştur. Araştırmacılar kronik olarak artan oksidatif stresin, DEHB ile alerjiler arasındaki bağlantıyı açıklayabilecek artmış IgE seviyeleri ile sonuçlanan bağışıklık işlev bozukluğuna yol açabileceğini savunuyorlar. DEHB'nin alerji ile ilişkili olduğuna dair gerçekten güçlü kanıtlar bulmuşlardır; atopik hastalığı olan bireylerde %30-50 daha fazla DEHB gelişme şansı olduğu tespit edilmiştir (4,5). Danimarka'da ülke çapında kayıt tabanlı bir kohort çalışmasında, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonları olanların DEHB tanısı alma riskinin arttığı tespit edilmiştir (6). Araştırmacılar enfektif ajanların kan-beyin bariyerinden geçmesinin bir sonucu olarak, enfeksiyonun beyin üzerindeki doğrudan etkisi olduğunu savunuyorlar. Mikroglial aktivasyon, pro-inflamatuar sitokinler, anti-nöronal otoantikorlar ve / veya kendi kendine reaktif T hücrelerinin tutulumu beyinde inflamasyona neden olur (7). Çalışmalar ayrıca DEHB ile otoimmün hastalıklar ve / veya maternal otoimmün hastalık öyküsü arasında bir ilişkiye işaret etmiştir. Danimarka Ulusal Hastanesinin yaptığı bir çalışmada DEHB'nin bireydeki otoimmün hastalık ile ilişkisi, artrit juvenilis, tip 1 diyabet ve otoimmün tiroidit açısından en dikkat çekiciydi, çocuklarda DEHB gelişimi ile ilişkili olan maternal otoimmün durumlar tip 1 diyabet ve ankilozan spondilit olarak tespit edilmiştir (8). Norveç'te prospektif verilerle ülke çapında yapılan büyük kayıt tabanlı bir çalışmada, multipl skleroz, romatoid artrit, astım, hipotiroidizm ve tip 1 diyabet dahil olmak üzere bağışıklık bileşenlerine sahip birçok

kronik otoimmün maternal hastalığın yavrularda DEHB ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9). Tüm bu elde edilen veriler DEHB'de değişmiş bir immün yanıt olduğunu düşündürmektedir. Bu kapsamda DEHB tanısı olan hastalarda immünolojik parametreler araştırılmaktadır (10).

Enflamasyon genellikle enfeksiyonlara ve/veya doku hasarlarına yanıt olarak tetiklenir. Patojenler ve hasarlar, örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) olarak bilinen aracılığıyla, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere dokuda yerleşik hücreler tarafından algılanır. Bu reseptörler, tipik olarak büyük mikrop türlerinde paylaşılan ancak konakçı organizmada bulunmayan patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP) ve konakçıdan türetilen hücresel stres sinyalleri, hasarla ilişkili olarak bilinen doku ve hücre homeostazının bozulması belirteçleri (DAMP).tarafından aktive edilir. PAMP'lerin veya DAMP'lerin PRR'ler tarafından tanınması üzerine, doğuştan gelen immün hücrelerde çeşitli inflamatuar sitokinlerin gen ekspresyonuna yol açan bir dizi sinyal yolu uyarılır (11–13). İnflamazomlar, PAMP VE DAMP'a karşı konakçı immün cevaplarına aracılık etmek için oluşturulan bir grup sitozolik protein kompleksidir. İnflamazom oluşumu için PRR, ASC (bir CARD içeren apopitoz ilişkili benek benzeri protein), prokaspaz-1 gerekir. İnflamazom kompleksi oluştuktan sonra pro-kaspaz-1'in proteolitik bölünmesi olur ve aktif kaspaz-1 oluşur, aktif kaspaz-1 sitokin öncüleri olan pro-IL-1β ve pro-IL-18'i matur ve aktif formları olan IL-1β ve IL-18'e dönüştürür. Aktif olan bu sitokinler inflamasyonu uyarır (14). Genel olarak IL-1β sekresyonu, ateş oluşumunu, nötrofil toplanmasını teşvik eder ve T hücrelerinin Th17 farklılaşmasını destekler. Böylece IL-1β, doğuştan gelen efektörlerin bir tehdit algıladığı konusunda bağışıklık sisteminin geri kalanını uyarır. IL-18 IFN-gama sekresyonunu arttırır. IL-18, diğer T-hücre yanıtlarını da artırabilen çok işlevli bir güçlendirici sitokindir (15).

Bu zamana dek depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, ile kan inflamazom düzeyleri arasındaki ilişkileri araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (16–18). Obsesif kompulsif bozuklukla (OKB) ilgili yapılan bir çalışmaya 18-45 yaşları arasındaki 51 OKB tanılı hasta ve 52 kontrol grubu dahil edilmiştir. Periferik kan mononükleer hücrelerden RNA ve protein elde edilerek, NLRP3 inflamazomunu oluşturan proteinleri kodlayan NLRP3, Caspase 1 ve ASC genleri gerçek zamanlı kantitatif PCR ile, protein seviyeleri ise Western Blot ile belirlenmiştir.

Serum IL-1beta ve IL-18 sitokin seviyeleri ELISA ile belirlenmiştir. Bu çalışmada Caspase-1 mRNA ve pro-caspase-1 protein seviyelerinin OKB hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Regresyon analizi sonucunda, Caspase-1 protein seviyesinin, hasta ve kontrol grupları ayırıcı olduğu belirlenmiştir (16). Bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilgili yapılan bir çalışmada 737 şizofreni, 895 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 1070 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Bütün katılımcılardan kan örnekleri alınmıştır. Kontrol grubuna göre hastaların kanında dolaşan IL-18 sistem bileşenlerinin (IL-18, IL-18BPA, IL-18R1) daha yüksek başlangıç seviyeleri ($p < 0.0001$) ve inflamatuar ile ilgili genlerin NLRP3 ($p = 0.0031$) ve NLRC4 ($p = 0.0001$) artmış ekspresyonu tespit edilmiştir (17). Depresyon ile ilgili yapılan bir çalışmada 40 major depresif bozukluk (MDB) tanılı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan kan örnekleri alınmıştır. Bu çalışmada MDB gruplarında NLRP3 ve kaspaz-1 genlerinin mRNA seviyesinin sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir ($p<0,005$) (18).

Bizim bilgimize göre DEHB tanılı olgularda kan inflamazom düzeyini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada DEHB tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubunun kan NLRP3, Caspase-1, IL-1 Beta ve IL-18 düzeylerini incelemek istedik. Ayrıca DEHB belirti şiddeti ile kan inflamazom düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), tipik olarak çocuklukta başlayan ve yetişkinlikte de devam ettiği bilinen karmaşık, kronik ve heterojen bir gelişimsel bozukluktur. Etkilenen bireyin kişisel, sosyal, akademik ve mesleki işleyişi ve gelişimi üzerinde önemli etkisi olan en yaygın nörogelişimsel bozukluktur. Bozulma seviyeleri, sürekli dikkatsizlik, düzensizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik gösterilerinden kaynaklanır (19).

DEHB belirtilerine yakın özellikler ilk kez, Alman bir doktor olan Melchior Adam Weikard'ın 1775 senesinde yazdığı bir tıp kitabında bahsedilmiştir (20). Dr. Alexander Crichton ise 1798 yılında basılan kitabının ikinci bölümü olan "Dikkat ve Hastalıkları" bölümünde dikkatin tanımını yapmış, farklı insanlarda dikkatin yoğunluğu ve dikkatin süresinin farklı olabileceği, hatta aynı bireyde zamanla bile dikkatte değişiklikler olabileceğinden bahsetmiştir. Crichton çocuk hastalarda gördüğü dikkat problemlerini açıklamış, patolojik olan ve patolojik olmayan dikkat değişiklikleri olduğunu tespit etmiştir (21,22). 1845 yılında Heinrich Hoffmann aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri gösteren çocukların yer aldığı, Fidgety Phil (kıpır kıpır Phil) ve Struwwelpeter (sorunlu Peter) adları ile bilinen çocuk hikayeleri yazmıştır (23). Sir George Frederic Still yirminci yüzyılın başlarında (1902) aşırı hareketlilik, kurallara uymakta zorluk, dürtüsellik, davranış problemleri gibi belirtilerin bulunduğu 20 çocuğun izlemi sonucunda bir bozukluk tariflemiş ve bozukluğu "ahlaki kontrol kusuru" olarak tanımlamıştır (23). Sonraki zamanlarda DEHB beyin lezyonları ile ilişkilendirilmiş "minimal beyin hasarı" olarak adlandırılmıştır ancak bu vakaların çoğunluğunda beyin hasarı olmadığı kabul edilmiş ve adlandırma "minimal beyin disfonksiyonu" olarak değiştirilmiştir (24). İlerleyen zamanlarda minimal beyin disfonksiyonu davranışsal bir sendrom olarak değerlendirilmiş "hiperaktivite" ve bilişsel davranışsal bir bozukluk olarak yorumlanmış "dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu" olarak isimlendirilmiştir (25).

Tarihsel süreç içinde DEHB tedavisindeki önemli gelişmeler 1937 yılında gerçekleşmiştir. Bradley DEHB'nin etkili tedavisi olarak benzedrini keşfetmiştir. Brandley, invaziv bir işlem sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS) kaybı ile ortaya çıkan baş ağrısı tedavisinde benzedrini kullanmış ve benzedrini kullandığı çocukların davranış problemlerinde azalma ve okul başarılarında düzelme olduğunu görmüştür. Davranış problemi olan 30 çocuk ile yürüttüğü bir çalışmada da hiperaktivitenin azaldığını, çocukların dikkatlerinde ve okul performanslarında belirgin düzelme olduğunu tespit etmiştir (26). Brandley'in DEHB ile ilgili belirtiler üzerine stimülan ilaç etkisi hakkındaki çalışmaları, DEHB'nin tedavisinde keşif olarak görülmektedir (24). DEHB'den DSM-I'de (Ruhsal Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) bahsedilmemiş, DSM-II'de ilk kez "Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu" olarak belirtilmiştir. 1970-1980'li senelerde dikkat sorunlarının ve dürtüselliğin ön planda olduğunun düşünülmesi ile DSM-II'de "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" şeklinde yer almış ve hiperaktivite belirtileri olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. "Aşırı Aktivite" terimi DSM-III-R'de ilave edilerek günümüzdeki "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" ismini almıştır. DSM-IV'de dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak iki ayrı boyutu bulunan bir bozukluk olarak kabul edilmiştir. DSM-5'te DEHB belirtilerinin yaşam boyu devam edebildiği vurgulanarak bazı değişiklikler yapılmıştır (2). DSM-5 ile DEHB "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altına yerleştirilmiş. DEHB belirtilerinin bulunduğu A Kriterinde 17 yaş ve sonrasında tanı için 5 kriterin sağlanması yeterli görülmüş, B kriterinde ise belirtilerin başlangıcı "7 yaş öncesi" iken "12 yaş öncesi" şeklinde değiştirilmiştir. C kriterinde semptomların en az iki ortamda bulunması ve D kriterinde işlevselliğin etkilenmiş olması eklenmiştir. Dışlayıcı koşulların bulunduğu E Kriterinde ise Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) dışlama koşulu olmaktan çıkarılmıştır. Ayrıca alt tip kavramı yerine görünüm kavramı oluşturulmuştur. DEHB'nin ciddiyetinin hafif-orta-ciddi olarak belirtilebilmesi ve tanı kriterlerinin karşılanmadığı durumda "kısmi remisyon" olarak tariflenmesini sağlayan değişiklikler yapılmıştır (27).

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB prevalansına ilişkin tahminler dünya çapında değişiklik göstermektedir. Amerikan Psikiyatri Birliği, çocukların %5'inin DEHB'ye sahip olduğunu ve yetişkinlerde daha düşük prevalansa sahip olduğunu tahmin etmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuk ve ergenlerin ulusal olarak temsili verilerinden, DEHB tanısının yirmi yıl içinde 1997-1998'de %6.1'den 2015-2016'da %10.2'ye belirgin bir şekilde arttığı görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla teşhis konulduğu için (oran 2:1) DEHB teşhisi konulurken cinsiyet farklılıkları dikkate alınmalıdır (28). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından 2016-2019 yılları arasında yapılan son tahminler, 3-17 yaşları arasındaki 6,1 milyon Amerikalı çocuğa (%9,8) şimdiye kadar DEHB teşhisi konduğunu ve yaklaşık yarısının 12-17 yaşları arasında olduğunu ortaya koydu. Erkeklerin (%13) kızların (%6) DEHB tanısı aldığı tespit edilmiştir. (29). Mevcut kanıtlar, dünya çapında DEHB prevalansının %2,2 ile %17,8 arasında değiştiğini göstermektedir (30). Erkeklerin hiperaktif/dürtüsel belirtiler gösterme olasılığı daha yüksekken, kadınların dikkatsizlik belirtileri gösterme olasılığı daha yüksektir (31). En son yayınlanan verilerden biri bu yaygın bozukluğun dünya çapında yaygınlığının %3,4 oranında olduğunu bildirmiştir (32).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalardan birinde Ercan ve arkadaşları DEHB ve karşı gelme-karşı gelme bozukluğunun prevalansını belirlemek için okul çağındaki 1500 çocuktan oluşan bir örneklemle 4 yıllık bir izleme çalışması yürüttü ve her yıl yapılan değerlendirmelerde DEHB yaygınlık oranlarının 1.yıl %13,38, 2.yıl %12,53, 3.yıl %12,22 ve 4.yıl %12,91 oranında olduğunu bulmuşlar (1). Ercan ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada DEHB yaygınlık oranı %12,7 olarak bulunmuştur (33). Ancak Türkiye'deki farklı çalışmalarda DEHB yaygınlığı için farklı oranlar da vardı. Bu çalışmalardan biri Güler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaydı, bu çalışmada ebeveynlere dayalı tahminler için yaygınlık oranlarını %2,7 ila %9,6 ve öğretmen temelli tahminler için %2 ila %10,1 arasında DEHB yaygınlık oranı bildirilmiştir (34). Ercan ve arkadaşlarının 2018 yılında Türkiye'de çocukluk çağı psikopatolojilerinin yaygınlığını belirlemek için yaptıkları bir çalışmada Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu %19,5 görülme oranı ile sık görülen tanı olarak tespit edilmiştir (35).

DEHB yaygınlık tahminlerinin değişkenliği metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (36). Kültürler arası farklılıklar da yaygınlıktaki değişkenliği açıklamaya yardımcı olabilir. Bazı ülkelerde ebeveynlerin semptomları gereğinden fazla bildirme eğilimi vardır. Araştırmacılar, ebeveyn belirti raporlarını toplarken kültürel inançlar ve davranış beklentilerindeki farklılıkları dikkate almalıdır (37,38).

2.1.3. Etyoloji

DEHB, çocukluk döneminde en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisi olmasına rağmen etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. DEHB, genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerin rol aldığı karmaşık heterojenik bir bozukluktur (39).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

DEHB'nin etiyolojisinde en önemli rolü genetik faktörler oynamaktadır ve DEHB'nin kalıtılabililirliğinin %60-90 gibi büyük oranlarda olduğu tahmin edilmektedir (40). 5-17 yaş arası 1135 kardeş üzerinde yapılan bir araştırmada, DEHB'lilerin kardeşlerinde, kontrollerin kardeşlerine kıyasla dokuz kat daha fazla DEHB riski bulunmuş (41). Evlat edinme çalışmaları, DEHB'nin ailesel faktörlerinin, ortak çevresel faktörlerden ziyade genetik faktörlere atfedilebileceğini göstermektedir. DEHB oranları, evlat edinilmiş DEHB'li çocukların biyolojik akrabaları arasında, evlat edinilen çocukların evlat edinen akrabalarından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. DEHB'li çocukları evlat edinen akrabalar, kontrol çocuklarının akrabalarındaki aynı DEHB riskini taşıdığı saptanmıştır (42,43). DEHB ile ilgili 37 ikiz çalışmasında dikkatsizlik ve hiperaktivite ölçümlerinde ortalama kalıtımsallık %74 olarak belirlenmiştir. Yaklaşık %80'lik benzer bir kalıtım derecesi tahmini, MZ ve DZ ikizleri, öz kardeşler ve anne-baba üvey kardeşleriyle ilgili bir çalışmada görülmüştür (40,44–46). İkiz çalışmalarının yeni bir meta-analizine göre, DEHB'nin kalıtsallığının %77-88 olduğu tahmin edilmektedir (47). İkiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar, monozigotik ikizlerin DEHB'ye eş hastalanma oranının dizigotik ikizlerden daha fazla olduğunu göstermiştir (48). DEHB çocuklarının kardeşlerinin 4 yıllık bir takibi de DEHB'nin yüksek kalıtımsallık oranının göstergesiydi, çünkü okul

başarısızlığının yanı sıra nöropsikolojik ve psikososyal işlev bozukluğu oranı bu kardeşlerde daha yüksekti (49).

Gizer ve arkadaşları, çoklu çalışmalarda 8 DNA varyantının, DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu varyantlar 6 geni kapsıyordu: serotonin taşıyıcı gen (5HTT), dopamin taşıyıcı gen (DAT1), D4 dopamin reseptör geni (DRD4), D5 dopamin reseptör geni (DRD5), serotonin 1B reseptör geni (HTR1B) *ve* SNAP25 olarak bilinen bir sinaptik vezikül düzenleyici proteini kodlayan bir gendir. DEHB ile en fazla ilişkilendirilen genler ise DRD4 ve DAT1 olarak tespit edilmiştir (50). GWAS analizleri, DEHB'nin kalıtsallığının çoğunun, her biri çok küçük etkilere sahip olan birçok yaygın varyantın poligenik etkilerinden kaynaklandığını belirtmiştir. SNP kalıtım derecesi 0.22'dir, bu da ikiz çalışmalarından hesaplanan DEHB'nin kalıtım derecesinin yaklaşık üçte biridir (51). Yakın tarihli bir meta-analiz, genom çapında 12 bağımsız önemli lokus bildirdi ve kromozom 7'deki FOXP2'nin DEHB ile korele olduğunu bulmuştur (52).

2.1.3.2. Nöroanatomik Faktörler:

DEHB'de beyin bulgularının saptanmasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Başlangıçta bazal gangliyon (globus pallidus, putamen, kaudat çekirdek, akkumbens) hacmindeki azalmalar ve şekil değişiklikleri tarif edilirken, daha sonraki çalışmalarda serebellum ve frontal lob bölgelerinde de değişiklikler kaydedilmiştir (53). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, DEHB'si olan çocukların alt yüzey alanı ve frontal kortikal bölgelerindeki kalınlaşma açısından yaygın farklılıklar bulmuştur (54). Fonksiyonel MRG'de, bir gözden geçirme çalışması, DEHB'den etkilenen çocukların ve ergenlerin frontal bölgelerde (dorsolateral prefrontal, inferior prefrontal ve orbitofrontal korteks), anterior singulat korteks, talamusta hipoaktivasyon gösterdiğini ve hiperaktivasyona uğramış belirli alanların ise anormal frontostriatal sistemlerin bir sonucu olarak telafi edici bir mekanizma olduğu düşüncesini belirtmiştir. DEHB'de parietal ve temporal bölgesel disfonksiyonu gösteren kanıtlar da bulunmuştur (55). Daha önceki uzunlamasına bir çalışma, DEHB'si olan çocuklarda, özellikle frontal-temporal bölgelerde kortikal kalınlık ve yüzey alanının daha yavaş, gecikmiş gelişimini göstermiştir (56).

Fonksiyonel MRG çalışmaları, DEHB'li hastalarda frontostriatal, frontoparietal ve ventral dikkat ağlarının yetersiz aktivasyonunu göstermiştir (57). Frontoparietal ağ, hedefe yönelik yürütme süreçlerine aracılık ederken, ventral dikkat ağı, dikkatin göze çarpan ve davranışsal olarak ilgili dış uyaranlara doğru yeniden yönlendirilmesini kolaylaştırır. Ödül işleme paradigmalarında, çoğu çalışma, DEHB'li hastaların ventral striatumunun ödül beklentisiyle kontrollere göre daha düşük aktivasyonunu bildirmektedir (58). DEHB hastalarında, meta-analizler, çeşitli beyin bölgelerinde, en tutarlı şekilde sağ globus pallidus, sağ putamen, kaudat çekirdek ve serebellumda daha küçük hacimler belgelemiştir (59,60).

2.1.3.3. Nörofizyolojik Faktörler:

DEHB bilinen bir nörogelişimsel bozukluk olduğundan, beynin elektriksel aktivitesini analiz etmenin umut verici olduğu düşünülüyordu. Yaklaşık 80 yıl önce, hiperaktif, dürtüsel ve oldukça değişken olduğu tespit edilen çocukların fronto-merkezi sensörlerde belirli EEG bulgularına sahip olduğu bulundu (61). Kantitatif EEG'nin faydasına ilişkin sistematik bir incelemede, çalışmalar sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB hastalarında daha yüksek teta/beta oranı tanımlamıştır (62).

2.1.3.4. Nörokimyasal Faktörler:

DEHB, beyinde özellikle mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yollarda dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (63,64). Bu yollardaki bozuklukların bilişsel yeteneklerde bozulmaya neden olduğu bilinmektedir. Mezokortikal dopamin yolundaki işlev bozukluğu, bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilirken, mezolimbik dopaminerjik yoldaki hipoaktivitenin, DEHB hastalarında görülen motivasyonel eksikliklerde rol oynadığı düşünülmektedir. Mezolimbik yol, DEHB'de bozulan "ödül" devresinin de önemli bir parçasıdır. Dopaminerjik nigrostriatal yol, substantia nigra'dan striatuma kadar bağlantılara sahiptir ve bilişsel işlevsellikte ve gönüllü hareketlerin kontrolünde yer alan dopamin sinyallemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (65,66). DEHB'nin etiyopatolojisinde dopaminin rol oynadığına dair mevcut hipotezler, DEHB'li hastalarda görülen azalmış dikkat, huzursuzluk ve bozulmuş öğrenmenin, etkili bir şekilde ekstraselüler dopamin düzeylerinin düşmesine neden olan artan dopamin geri

alımına bağlı olarak dopamin azalmasından kaynaklandığını göstermektedir. Bu hipotezin doğru olduğu, bir dopamin geri alım inhibitörü olarak davranan bir psikostimülan olan metilfenidatın DEHB tedavisinde etkili olduğu bulunduğunda bulunmuştur (67–69). DEHB'nin etiyopatogenezinde dopamin tutulumunun bir diğer önemli yönü, genetik polimorfizmlerin hastalığa yakalanan bir kişinin duyarlılığı üzerindeki etkisidir. Özellikle striatumda bu taşıyıcıların yoğunluğunu düzenleyen dopamin taşıyıcı 1'i (DAT1) kodlayan gen üzerindeki polimorfizmler, DEHB gelişimi ile ilişkili olabilir (70).

Noradrenalinin (NA) da DEHB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (71). NA'nın DEHB'de etkilendiğinin düşünülmesinin temel bir nedeni, kimyasal yollar yoluyla dopaminin NA ile içsel bağlantısıydı. Dopamin, dopamin beta hidroksilaz tarafından NA'ya hidroksillenir (63). Norepinefrin taşıyıcının (NET) da DEHB patolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür (72). Genetik çalışmalar ayrıca, NET geninin farklı bölgelerini, özellikle T aleli içeren tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) DEHB ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (73). Artan hücre dışı NA seviyelerinin DEHB semptomlarını iyileştirdiğini gösteren kanıtlar da vardır (74–76). Ayrıca, son hayvan çalışmaları, ergenlik döneminde metilfenidat tedavisinin, yetişkinlikte orbitofrontal kortekste (OFC) NA alımını normalleştirdiğini de göstermiştir (75). DEHB tedavisinde kullanılan atomoksetin etkilerini NA mekanizması üzerinden göstermektedir (77).

2.1.3.5. Çevresel ve Psikososyal Faktörler:

DEHB ile bağlantılı risk faktörleri hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, maternal madde ve alkol kullanımı, maternal stresler, doğum komplikasyonları (yani, düşük doğum ağırlığı ve prematürite) ve kurşun, toksinler, pestisitler ve ilaçlar gibi kimyasal maddelere maruz kalmalarıdır (78). Anne stresi, kurum çocuğu olmak, erken yaşta travmatik olaylara maruz kalmak, ebeveyn yoksunluğu, annede psikiyatrik hastalık olması, düşük sosyoekonomik düzey çocukta DEHB gelişimi ile ilişkilendirilen psikososyal faktörlerdendir (79).

2.1.4. Tanı ve Klinik Görünüm

DEHB için tanı ölçütleri zaman içinde değişmiş olsa da, değerlendirme ve değerlendirme araçları temelde aynı kalmıştır. DEHB büyük ölçüde klinik bir tanı olmaya devam etmektedir. DEHB'nin tanısal değerlendirmesi için güncel öneriler, prenatal, perinatal ve aile öyküsünün kapsamlı bir şekilde alınması; okul performansı ve çevresel faktörlerin sorgulanması; ayrıntılı bir fizik muayenenin yapılmasıdır. Fizik muayene sırasında hayati belirtilere (kardiyovasküler, deri, tiroid ve motor koordinasyon değerlendirmesi dahil nörolojik sistemler) özel dikkat gösterilmelidir ve komorbid durumları araştırmak için kullanılan bir ruh sağlığı değerlendirmesi yapılmalıdır. Öğretmen veya ebeveyn tarafından bildirilen davranış derecelendirme ölçeklerinin kullanımı 1960'ların sonunda başladı ; şimdi odak noktası, DSM-5'te açıklanan DEHB için davranışsal kriterlerdir (2). Pek çok kişi için DEHB yetişkinlikte de devam ettiği için, hem kalıcı belirtileri olan hem de DEHB belirtileri düzelen hastalar yetişkinlik yıllarına yaklaştıkça diğer psikiyatrik bozuklukların ve olumsuz sonuçların ortaya çıkması açısından risk altındadır (80). Hiperaktivite semptomlarının zaman içinde ve ergenliğin başlamasıyla birlikte azalma olasılığı daha yüksekken, dikkatsizlik semptomlarının devam etme olasılığı daha yüksektir, bu da DEHB'nin özelliklerini yetişkinlikte çocukluğa göre genellikle daha az belirgin hale getirir (81). DEHB'nin yetişkinlikte kalıcılığını tahmin etmeye yardımcı olabilecek çocukluk çağı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar, çocukluk çağı DEHB semptomlarının artan şiddetini, komorbid davranış bozukluğunu, komorbid majör depresif bozukluğu ve ebeveyn ruh sağlığı sorunlarını içerir (82). Çocuğun IQ'su, sosyoekonomik durumu, ebeveyn eğitimi ve ebeveyn-çocuk ilişkisi, DEHB semptomlarının daha fazla kalıcı olmasıyla ilişkili değildi (83).

DEHB'si olan çocuklar ve ergenler, okulda başarısızlık, ebeveyn ve aile çatışması, akranları tarafından sosyal reddedilme, düşük benlik saygısı ve suçlu davranışlar açısından yüksek risk altındadır. Ek olarak, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, DEHB hastalarında, özellikle davranım veya antisosyal kişilik bozukluğu olan hastalarda sigara ve madde kullanım bozuklukları riski artmaktadır (84,85)

DSM-5'e göre dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik/dürtüsellik gruplarındaki 9 kriterden 6'sının karşılanması tanıyı koydurur. 17 yaş üstü için 5 kriter tanı koyma için yeterlidir. DSM-5'e göre belirtilerin 12 yaştan önce başlamış olması ve en az iki ortamda işlevsel bozulmaya yol açması gerekir. Belirtilerin sosyal, mesleki ve/veya akademik işlevlerin engellenmesi ve başka ruhsal bozukluğa bağlı olmaması ve belirtilerin en az 6 ay süredir var olması gerekmektedir. Belirtiler, DSM-5 tanı sistemine göre dikkatsizlik ve hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere 2 alt grupta yer almaktadır. DEHB için DSM-5 tanı kriterleri aşağıda gösterilmektedir (2).

Dikkat Eksikliği/Aşırı Hareketlilik Bozukluğu

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

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun değildir, işlevsellik bozulur ve en az 6 ay sürmektedir.
(17 yaş üstünde en az 5 belirti yeterlidir).

- (a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez, okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- (b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.
- (c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- (d) Çoğu zaman yönergeleri izlemek ve okul ödevleri, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevleri tamamlayamaz.
- (e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
- (f) Çoğu zaman sürekli mental(zeka) çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- (g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder. (Örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç-gereçler)
- (h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.
- (i) Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkandır.

Şekil 1. DSM-5 DEHB 1. Tablo

2. Aşırı Hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan, işlevselliği bozan hareketklilik/dürtüsellik, en az 6 aydır sürüyor olmalıdır. (17 yaş üstünde en az 5 belirti yeterlidir).

(a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

(b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

(c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır. (Ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir.)

(d) Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.

(e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.

(f) Çoğu zaman çok konuşur.

(g) Çoğu zaman sorulan soruların soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.

(h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.

(i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.(Örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar.)

Şekil 2. DSM-5 DEHB 2. Tablo

B. 12 yaşından önce belirtileri başlamıştır.
C. İki ve daha fazla ortamda belirtiler olmalıdır.
D. İşlevselliğin bozulduğuna dair açık kanıtlar vardır.
E. Bu belirtiler başka bir ruhsal hastalık ile açıklanamaz.

- Bileşik görünüm
- Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm
- Aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın olduğu görünüm

-Tam olmayan yatışma gösteren

Ağır olmayan
Orta derecede
Ağır

Şekil 3. DSM-5 DEHB 3.Tablo

2.1.5. Ayırıcı Tanı ve Eş tanılar

Epidemiyolojik ve klinik araştırmaların çoğu DEHB'ye çoğunlıkla komorbid bir psikiyatrik durumun eşlik ettiğini göstermektedir. Ayrıca komorbid hastalıkların varlığında semptomların şiddetinin, işlevselliğin, yaşam kalitesinin, tedavi yanıtının ve uzun dönemdeki prognozun etkilendiği tespit edilmiştir (86–88). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna %60-80 oranlarında komorbid psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği tahmin edilmektedir (89). Kapsamlı bir çalışmada DEHB'ye %52 oranında en az bir, %26 oranında en az iki komorbid psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği bulunmuştur (89). Ülkemizde yapılan çalışmalardan birinde %60, bir diğerinde ise %73,7 oranında bir veya daha fazla ek psikiyatrik komorbidite tespit edilmiştir (90,91). Türkiye'de 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada ise %56,3 oranında psikiyatrik komorbidite olduğu, en sık KOKGB (%37,4) görüldüğü belirtilmiştir (92). DEHB'de sık görülen komorbid psikiyatrik bozukluklar; KOKGB, DB, dil, öğrenme veya motor gelişimde gelişimsel bozukluklar, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, enürezis noktürna (EN) gibi dışa atım bozuklukları, okul reddi, yeme ve uyku bozukluklarıdır. Tik bozuklukları, zihinsel yetersizlik (ZY), OSB, yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu, OKB, bağlanma bozuklukları, madde kullanım bozukluğu (MKB), internet bağımlılığı ve psikoz da DEHB'ye eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklardır (87,89,93). DEHB'nin görünümüne, cinsiyete ve yaşa göre komorbidite dağılımının farklılık gösterebileceği bildirilmektedir (89,93,94). Bir çalışmada, DEHB-Dikkat Eksikliğinin Baskın Olduğu Görünümde en sık anksiyete bozuklukları ve MDB (%21,9), DEHB-Hiperaktivite/Dürtüselliğin Baskın Olduğu Görünümde en sık KOKGB (%36,2);DEHB-Bileşik Görünümün ise tüm eş tanıların (KOKGB %54,7, anksiyete bozuklukları ve MDB %29,3 ve DB %29) sık görüldüğü tespit edilmiştir (94). Cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde, erkeklerde genellikle KOKGB, DB, OSB, tik bozuklukları, gelişimsel sorunlar gibi dışsallatırıcı ve nöropsikiyatrik bozukluklar; kızlarda ise genellikle duygudurum bozuklukları, anksiyete ve yeme bozuklukları gibi içselleştirme bozuklukları daha sık görülür (89,95). Erken çocukluk çağında dışa atım bozuklukları, OSB, zihinsel yetersizlik ve bağlanma bozukluğu; geç çocukluk ve erken ergenlik çağında anksiyete bozuklukları, tik bozuklukları, davranım bozukluğu, spesifik gelişim bozuklukları; geç ergenlik

çağında ise madde kullanım bozukluğu, duygudurum bozuklukları, psikoz ve kişilik bozukluklarının sık görüldüğü bildirilmektedir (89).

KOKGB, %40-60 görülme oranı ile çocukluk döneminde DEHB'ye en sık eşlik komorbid bozukluktur. Bu komorbid durum varlığında; depresyon, anksiyete, sosyal davranış problemlerinin, akran ilişkileri ile ilgili problemlerin ve okul reddinin daha çok görüldüğü, ileride MDB, DB, MKB ve antisosyal davranışların gelişmesinde risk artışı olduğu belirtilmektedir (86,87,96). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna DB komorbiditesi ortalama %15-30 oranında eşlik ederken DEHB ve DB birlikteliğinde madde kullanımı, suç davranışında bulunma, antisosyal eğilimlere bağlı olarak toplumsal ve ailevi işlevsellikte ciddi bozulmalar görülebilmekte ve bu birliktelikte tedavi direncinin gelişmesi sonucu prognoz kötü etkilenmektedir (86,87,97). Anksiyete bozuklukları DEHB'ye %25-50 oranında eşlik edebilmekte ve anksiyete bozukluğu olan çocuklarda da DEHB eş hastalanımı yüksek görülebilmektedir. Anksiyete komorbiditesi varlığında dikkat, bilişsel esneklik ve hafıza gibi yürütücü işlev sorunları artmakta, sosyal uyumluluk azalmakta, okul reddi ve duygudurum bozukluğu riski artmakta ve prognoz kötüleşmektedir (89,98,99). Major depresif bozukluk komorbiditesi ortalama %10-40 arası bir oranda değişirken DEHB'nin çekirdek semptomlarına bağlı olarak çocukluk çağından itibaren yaşanan zorlukların, akademik alandaki başarısızlıkların, anne-baba çatışmalarının, çevreden alınan olumsuz geri bildirimlerin ve sosyal alandaki dışlanmaların MDB açısından risk yarattığı; DEHB'ye depresyonun eşlik etmesinin, sosyalliğin önemli olduğu ergenlik çağında daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (100,101) Özgül öğrenme bozukluğu ile DEHB eş hastalanımı ortalama %30-50 oranlarında görülürken bu birlikteliğe ek psikiyatrik bozukluklarının daha sık eşlik ettiği ve birinin tedavi edilmesinin diğerinin tedavisini olumlu etkilediği belirtilmektedir (87,102). Psikiyatrik komorbiditelerin dışında epilepsi başta olmak üzere birçok nörolojik bozukluk, diyabet hastalığı, obezite veya immünolojik hastalıklar gibi diğer medikal durumların da DEHB'ye eşlik ettikleri tespit edilmiştir (87,103).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda görülen dikkatsizlik, dürtüsellik veya hiperaktivite semptomları çeşitli gelişimsel, davranışsal ya da tıbbi durumlarda da bulunabileceğinden ayırıcı tanıda hem psikiyatrik bozukluklar hem de organik patolojiler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (104).

Anemi, tiroid fonksiyonlarında bozukluk, nutrisyonel problemler, hipoglisemi, işitme veya görme gibi duyusal bozukluklar, uyku problemleri, epilepsi, kafa travması, frontal lob patolojileri, kurşun veya çinko gibi çevresel toksin maruziyetleri, metabolik/genetik hastalıklar ya da madde kullanımı gibi çeşitli tıbbi durumların yanında duygudurum düzenleyici, antiepileptik, dekonjestan, antihistaminik, steroid, beta agonist, sempatomimetik, teofilin, fenobarbital tedavileri gibi ilaç kullanımları da ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (104,105)

Okul öncesi zamanda sinir sisteminin gelişimine bağlı ortaya çıkan normal seviyedeki dikkatsizlik ve hiperaktivite belirtileri ile DEHB'nin ayrımını yapmak zor olabilmektedir. Bu dönemde belirtilerin gelişimsel dönemle uyumlu olup olmadığına mutlaka bakılmalıdır. Semptomların kalıcılığı, öfke patlamaları, kavgacılık, saldırganlık, korkusuzluk ve karşı olma durumlarının eşlik etmesi daha çok DEHB'yi düşündürmektedir (106,107)

Öğrenme bozukluklarındaki problemler genellikle akademik alanda sınırlıyken DEHB belirtileri çok daha geniş alana dağılabilmektedir. Zihinsel yetersizlik (ZY) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi nörogelişimsel bozukluklarla ayırıcı tanısı yapılırken değerlendirmenin zeka yaşına göre yapılması ve semptomların bu bozukluklarda beklenen düzeyden daha fazla olup olmadığının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Major depresif bozukluk (MDB) ve anksiyete bozuklukları da hem dikkatsizlik, irritabilite, hareketlilik gibi belirtiler içerebildiği hem de DEHB'ye sık komorbidite gösterdikleri için ayırıcı tanıda önemli hale gelmektedir. Bipolar bozukluğun dönemsel olması, daha çok geç çocukluk ve ergenlikte başlaması, grandiyözite, epizodik irritabilite ve azalmış uyku ihtiyacı gibi belirtiler göstermesi DEHB ile ayırıcı tanısında fayda sağlar. Uyum bozukluğunda da DEHB benzeri belirtiler görülebilirken genelde 6 aydan daha kısa sürmesi, stresörün eşlik etmesi ve daha ileriki yaşlarda da ortaya çıkabilmesi ayrıcı tanıda yararlıdır (105,106).

Ek olarak karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB), tik bozuklukları, dil-iletişim bozuklukları, psikotik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, madde kullanım bozukluğu (MKB), bağlanma bozuklukları, kişilik bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), yetersiz ebeveynlik, kaotik ev

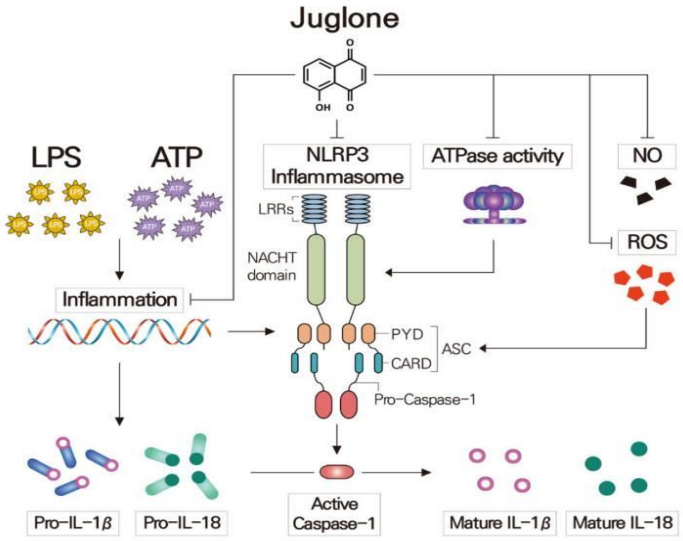
ortamı, ihmal veya istismar gibi durumlara da ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken durumlardır (104,106,107)

2.2. NLRP3 İNFLAMAZOMU, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 YOLAĞI

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, konakçı savunmasının ilk hattıdır ve germline kodlu patern tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) katılımı, istilacı patojenler, ölü hücreler veya çevresel tahriş edici maddeler gibi zararlı uyaranlara yanıt olarak onu aktive eder (108). PRR'ler, endojen stres tarafından üretilen patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) veya hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler) olarak adlandırılan benzersiz mikrobiyal bileşenlerin varlığını tanır ve mikrobiyal enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve hasarlı dokuları onarmak için aşağı akış enflamatuar yollarını tetikler. İnflamatuar kaspaz-1'i aktive eden bir grup hücre içi multimerik protein kompleksi olan enflamatuarların aktivasyonu majör bir enflamatuar yoldur (109). Enflamatuar oluşturduğu doğrulanmış beş PRR üyesi vardır: nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD), lösin bakımından zengin tekrar (LRR) içeren proteinler (NLR) aile üyeleri NLRP1, NLRP3 ve NLRC4'ün yanı sıra AIM2 ve pirin (110,111). NLRP1, NLRP3, AIM2 ve pirin gibi bu PRR'lerin bazılarının durumunda, bir kaspaz alım alanı (ASC) içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein olarak bilinen iki parçalı bir adaptör proteini, pro-kaspaz-1'in iltihaplanma kompleksine alınmasını kolaylaştırır (112). Kaspaz-1, bir enflamasyona alındıktan sonra otokatalitik aktivasyon yoluyla aktive edilir. Aktif kaspaz-1, pro-interlökin-1β (pro-IL-1β) ve pro-IL-18 sitokinlerini olgun ve biyolojik olarak aktif formlarına ayırır (113–115). IL-1β ateşi, ağrı eşiğini, vazodilatasyon ve hipotansiyonu kontrol eden genlerin ekspresyonunu indükler ve bunun alınması, immün hücrelerin enfekte veya hasarlı dokulara infiltrasyonunu kolaylaştıran bir endotelyal hücre yanıtına yol açar. IL-18, interferon-gama (IFN-γ) üretimi için gereklidir ve adaptif bağışıklığa aracılık eden yardımcı uyarıcı bir sitokindir (116). NLRP3, bir amino-terminal pirin alanı (PYD), bir merkezi nükleotit bağlama ve oligomerizasyon alanı (NOD; diğer adıyla NACHT alanı) ve bir C-terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR) alanından oluşan üçlü bir proteindir (115). NLRP3'ün pirin alanı, iltihaplanma düzeneğini başlatmak için ASC'nin pirin alanı ile etkileşime girer (117). NOD alanı, aktivasyonu takiben NLRP3 oligomerizasyonu için gerekli olan ATPaz aktivitesine sahiptir (118).

Makrofajlar için, tek başına NLRP3 aktivatörlerinin varlığı, enflamasyon aktivasyonunu indüklemek için yetersizdir ve aktivasyonu için bir hazırlama sinyali (sinyal 1) gereklidir. Makrofajlar ilk önce geçiş benzeri reseptörler (TLR'ler), NLR'ler (örn. NOD1 ve NOD2) için ligandlar veya transkripsiyon faktörü NF-κB'yi aktive eden sitokin reseptörleri gibi hazırlama uyaranlarına maruz bırakılmalıdır. NF-κB, istirahat koşulları altında enflamasyon aktivasyonunu başlatmak için yetersiz konsantrasyonlarda var olduğu düşünülen NLRP3'ün ve istirahat makrofajlarında yapısal olarak ifade edilmeyen pro-IL-1β'nın ekspresyonunu yukarı regüle eder (119,120). NLRP3 inflamazomu, bu hazırlama adımını takiben ATP, K iyonoforları, partiküler madde, patojenle ilişkili RNA, bakteri ve mantar toksinleri ve bileşenleri, lizozomal hasar, mitokondriyal disfonksiyon ve ROS gibi çeşitli uyaranlar tarafından uyarılır. NLRP3'ün bu agonistlerin herhangi biri ile doğrudan etkileşime girdiği gözlemlenmemiştir ve biyokimyasal benzerlikleri nedeniyle ortak bir hücresel sinyali indükliediklerinden şüphelenilmektedir (121,122).

IL-1β ateşi indükler, nötrofilleri kemoattractanlara duyarlılaştırır, vazodilatasyonu uyarır ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır, böylece bağışıklık hücrelerinin hasarlı veya enfekte dokulara sızmasını kolaylaştırır (123). IL-18, interferon-γ (IFNγ) üretiminin yanı sıra Th17 hücre popülasyonunun regülasyonu için önemlidir, böylece adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (124).



NLRP3 aktivasyonuna yol açan Sinyal 1 ve Sinyal 2 yolağı (125).

Şekil 4. NLRP3 İnflamazom Aktivasyonu

2.3. DEHB VE NLRP3, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 İLİŞKİSİ

Çok sayıda çalışma, nöropsikiyatrik bozukluklar ile bağışıklık sistemi anormallikleri arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (126–133). Benzer şekilde, atopik dermatit, astım, ankilozan spondilit, ülseratif kolit (UC), juvenil artrit, otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı gibi bağışıklıkla ilişkili birçok bozukluk DEHB ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, maternal otoimmünite, maternal immün sistem disfonksiyonunun in utero fetal nörogelişimi etkileyebileceğini doğan bebeklerde DEHB ile ilişkilendirilmiştir (134–138).

Yapılan çalışmalar, DEHB ve inflamatuar süreçler arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yapılan birçok araştırma, DEHB belirtileri gösteren hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anormal serum sitokin seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir.(139–144) DEHB'de yer alan önemli değişiklikler, görünüşe göre bağışıklık sisteminde ve gen ekspresyonunun epigenetik düzenlemesinde meydana gelir. Sonuç olarak, örneğin kronik T hücresi aracılı nöroenflamasyon yoluyla DEHB semptomlarına yol açabilen kronik iltihaplanma ve oksidatif stres gelişebilir (145). Antioksidan ve oksidanlar arasındaki dengesizlik, katekolaminerjik düzensizlik, kullanılan ilaçlar, genetik ve çevresel faktörler, sonuç olarak DEHB semptomlarını daha da artıran nöroenflamasyona neden olabilir (146). DEHB patofizyolojisinde nöroenflamasyonun rolüne dair ortaya çıkan kanıtlar büyük ilgi görmektedir. Bu kanıtlar; DEHB'nin enflamatuar ve otoimmün bozukluklarla yüksek olasılıklı komorbiditesi, DEHB ve artan serum sitokinleri ile ilişkiyi gösteren çalışmalar, inflamatuar yollarla ilişkili genlerdeki polimorfizmler arasındaki ilişkileri gösteren genetik çalışmalardan elde edilen veriler, çevresel faktörlere erken yaşta maruz kalmanın inflamatuar bir mekanizma yoluyla DEHB riskini artırabileceğine dair ortaya çıkan bulgular ve hayvan deneylerinde maternal immün aktivasyonun DEHB ile tutarlı davranışsal ve nöral sonuçlara yol açtığını gösteren bulgulardır. İltihaba doğum öncesi maruz kalma, DEHB ile ilişkili gözlemlere paralel olarak, kortikal gri madde hacminde ve belirli kortikal alanların hacminde azalmalar dahil olmak üzere yavru beyin gelişimindeki değişikliklerle ilişkilidir (147). Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör (NF)-κB sinyal yolları, nöroinflamasyonda ve mikroglia, astrositler ve mast hücreleri arasındaki etkileşimde hayati roller oynar (148). Ayrıca periferik inflamasyon, birkaç proinflamatuar ve nörotoksik aracı

üreterek MAPK ve NF-κB yolları yoluyla nöroinflamasyona neden olabilir (149). Literatür incelemelerine dayanarak DEHB'nin beyindeki bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile ilgili nöroinflamatuar bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür (150). İnflamasyon, merkezi sinir sistemi (CNS) bozukluklarının ana nedenlerinden biridir ve DEHB'nin de gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, DEHB hastalarında inflamatuar faktörlerin anormal ekspresyonunu bulmuştur (139–142,151,152)

DEHB hastalarında NLRP3 inflamazom kompleksindeki değişiklikleri ve inflamatuar belirteçleri inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Hoda A.Salem ve arkadaşlarının yavru fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada yavruların protein malnütrisyonuna ve/veya MSG'ye maruz kalmasının, pro/anti oksidatif stres belirteçlerinde ve inflamatuar mediatörlerde belirgin bir değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Mevcut çalışmada, beyin proinflamatuar sitokinleri, Caspase1, IL-1β ve TNF-α, NLRP3, NF kB ve TLR-4 proteinlerinde önemli bir artış ve aşırı ekspresyon gösterdi. Oksidatif stres serbest radikal metabolitlerinin oluşumuna yol açar ve sonuç olarak endojen antioksidan savunma mekanizmasının bozulması ve dengesizliği proinflamatuar sitokinleri aktive eder ve DEHB'ye katkıda bulunur (154). İltihabın, özellikle beyin iltihabındaki rolüne odaklanarak, NF-κB/TLR4/NLRP3 iltihabı, sinyal yolunu başlatır. Başlangıçta, NF-κB, TLR yolu aracılığıyla aktive edilir ve bu da hem NLRP3 inflamatuarının hem de IL-1β ve IL-6'nın üretimini tetikler. NF-κB'nin TLR yollarıyla aktivasyonu, proinflamatuar faktörlerde sinerjistik bir artışı indükleyebilir ve bu da hücre apoptozunu aktive eder (153).

Kapsamlı veriler, DEHB'nin patofizyolojisinde oksidatif stres ve nöroinflamasyonun rol oynadığını desteklemektedir (146). Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), immün yanıtın başlatılmasında çok önemli bir rol oynayan örüntü tanıma reseptörleridir. TLR4 beyindeki nöron, mikroglia ve astrositlerde ifade edilir. Aktivasyonu, nükleer faktör-κappa B'nin (NF-κB) çekirdeğe translokasyonunu ve dolayısıyla interlökin-1β (IL-1β) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) dahil olmak üzere hedef genlerin ekspresyonunu destekler (154,155). Öte yandan inflamasomlar, patojen/hasarla ilişkili moleküler kalıplara yanıt olarak bir düzenleyici mekanizma olarak bir araya getirilmiş bir grup sitozolik çoklu protein kompleksidir (156). NLRP3 aktivasyonu, procaspase-1'i aktif kaspaz-1'e dönüştürebilir, bu da IL-1β ve IL-18

sekresyonunu tetikler (157). Anormal NLRP3 enflamasyon aktivasyonunun farklı nörolojik hastalıkların patolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (158). Aslında, çeşitli hastalıklarda NLRP3 enflamasyon aktivasyonu ile bilişsel semptomlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (159).

Karema Abu-Elfotuh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sıçan yavrularına sekiz hafta MSG verilmesinden kaynaklanan eksitoksik etki, nöroinflamasyon oksidatif stres, apopitoz, nöronal hücrelerin dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır ve sonuçta insandaki DEHB benzeri davranışa benzer davranışsal değişikliklerle beyin işlevinde bozukluklara yol açmıştır. Nrf2/HO-1, TLR4/NF-κB/NLRP3/caspase-1 ve Wnt/β-Catenin yolları, MSG tarafından indüklenen DEHB benzeri davranışa açıkça dahil edilmiştir. Mevcut çalışmada, uygulanan MSG sıçanlarda hiperaktivitenin yanı sıra azalmış dikkat ve azalmış uzamsal hafızaya sebep olmuştur. Bu çalışmada MSG, TLR4, NF-κB, NLRP3 ve kaspaz-1 ekspresyonunun yanı sıra proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını indükledi; IL-1β ve TNF-α, nöroinflamasyona yol açtı. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar nöroinflamasyonun DEHB'nin patofizyolojisindeki potansiyel rolünü göstermiştir (160).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ayaktan başvuran, dahil olma kriterlerini karşılayan DEHB tanılı 40 olgu ve sosyodemografik olarak hasta grubuna benzerlik gösteren herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 40 kontrol olmak üzere toplam 80 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar çalışmanın amacı, yöntemi ve yapılacak işlemler konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş olup, etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" aracılığıyla yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

Hasta grubu için:

• DEHB tanısı almak

• Yaş aralığının 8-12 olması

• Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

• Çalışmada yapılacak ölçekleri anlayabiliyor olmak

• Kronik sistemik bir hastalığın olmaması

• Aktif enfeksiyon geçirmiyor olmak

Sağlıklı kontrol grubu için:

•Herhangi bir ruhsal hastalığının olmaması

• Yaş aralığının 8-12 olması

• Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

• Çalışmada yapılacak ölçekleri anlayabiliyor olmak

• Kronik sistemik bir hastalığın olmaması

Çalışmaya dahil olmama kriterleri:

Hasta grubu için:

• Kronik sistemik bir hastalığın olması

• Aktif enfeksiyon geçiriyor olmak

• Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması

• Kanser tanısının olması

• Zihinsel yetersizlik olması

Sağlıklı kontrol grubu için:

•Ruhsal hastalığının olması

•Kronik sistemik bir hastalığın olması

•Aktif enfeksiyon geçiriyor olmak

• Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması

• Kanser tanısının olması

•Zihinsel yetersizliğin bulunması

3.2. Yöntem

Çalışmaya; Aralık 2021 – Haziran 2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirilip dahil olma kriterlerine uyan ve DEHB tanısı alan 8-12 yaş arası 40 hasta ve psikiyatrik hastalığı olmayan, dahil olma kriterlerine uyan, sosyodemografik veriler açısından hasta grubu ile benzerlik gösteren 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 kişi dahil edilmiştir.

Polikliniğimize başvuran bütün olgulara önce KSADS ile DEHB ve diğer psikiyatrik hastalıkların tanısı konulup daha sonra mental kapasite ölçümü için Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R (WISC-R) uygulanmıştır. Ayrıca başvuran bütün hastalara poliklinikte sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Çocuğa, anksiyete ve depresyon değerlendirmesi için Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) verilmiştir. Öğretmene, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite bozukluğu

değerlendirmesi için Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) ve Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö) verilmiştir. Ebeveyne, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite bozukluğu ve sosyal davranış sorunlarını değerlendirmek için Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö), Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (CEDÖ) ve Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) verilmiştir.

Psikometrik değerlendirmenin yapıldığı gün DEHB ve kontrol grubunu oluşturan olgulardan 12 saatlik açlık sonrasında sabah saatlerinde yaklaşık 10 ml venöz kan alınmış, santrifüj edilmiş ve serum/plazma örnekleri ayrılmıştır. Örnekler analiz gününe kadar -80Cº de depolanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra ELISA yöntemi ile NLRP3 inflamazomu, Caspase-1, IL-1 beta, IL-18 düzeyleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile çocuğun yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, boy, kilo, anne sütü alma süresi, kardeş sayısı, aile yapısı gibi sosyodemografik özellikler belirlenmiştir

3.3.2. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği Kısa Form-CEDÖ-27:

Conners (1969, 1973) ve Conners, Sitarenios, Parker ve Epstein (1998) tarafından geliştirilen ve çocuklarda görülen sorunlu davranışları saptamak amacıyla kullanılan "Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formunun Türkiye uyarlaması Kaner, Büyüköztürk ve İşeri (2011) tarafından yapılmış olup, karşı gelme, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve DEHB indeksi olmak üzere 4 alt boyut içermektedir (161) .

3.3.3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-28):

Conners (1969) tarafından çocukların okuldaki davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi için geliştirilmiş olan ölçek 28 sorudan oluşmaktadır. CÖDÖ'nin ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması Dereboy ve ark. (1997) tarafından yapılmıştır. Sorular öğretmenler tarafından dörtlü likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. "Hiçbir zaman", "bazen", "sık sık " ve "pek çok kez" seçenekleri sırayla "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır (162).

3.3.4. Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ):

Çocuk ve ergenlerde DSM-IV'e dayalı olarak kaygı bozuklukları ve depresyonu taramak amacıyla 2010 yılında geliştirilmiştir (163). Çocuk ve ebeveyn formu mevcuttur. Çalışmamızda ebeveyn formu kullanılmıştır. Kırk yedi sorudan oluşmaktadır. Her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. On soru majör depresif bozukluğu sorgulamakta, diğer 37 soru yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompülsif bozukluk (OKB) gibi farklı anksiyete bozukluklarını madde madde sorgulamaktadır. Çalışmamızda anksiyete ve toplam puanlar ayrı ayrı değerlendirmeye alınmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları mevcut olup, Cronbach alfa katsayısı 0,80 olarak bulunmuştur (164).

3.3.5. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA):

GGA, çocuk ve gençlerde ruhsal sorunların taranmasında kullanılması için Goodman tarafından geliştirilmiştir (165). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), davranış sorunları, duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlar ölçeğin alt boyutlarıdır. Ölçek kesim puanları her alt boyut için sırasıyla 6,3,4,3 ve 5 olarak belirlenmiştir. Her alt boyut kendi içinde değerlendirilip her biri için ayrı ayrı puan elde edilebildiği gibi ilk dört boyutun toplamı ile toplam güçlük puanı hesaplanabilmektedir. Türkçeye Taner ve arkadaşları tarafından uyarlanan ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu bulunmuştur (166).

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

DSM-IV tanı ölçütlerine dayalı olarak yıkıcı davranış bozukluklarının taranması için Turgay tarafından geliştirilmiş ve Ercan ve ark. tarafından Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Dikkat eksikliğini sorgulayan dokuz, aşırı hareketliliği sorgulayan altı, dürtüselliği sorgulayan üç, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan sekiz ve davranım bozukluğunu sorgulayan on beş maddeden oluşmaktadır (167).

3.3.7. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R (WISC-R):

WISC-R; Sözel ve Performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. WISC-R'ın Türk çocukları üzerinde standardizasyonu Savaşır ve Şahin tarafından, 6-16 yaş grubunda 1639 kişilik bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiştir. 6 sözel (Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Yargılama, Sözcük Dağarcığı, Sayı Dizisi) ve 6 performans (Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre, Labirentler) alt testinden oluşmaktadır. Bu alt testlere yönelik standart puanların yanısıra, uygulama sonrasında Sözel Zeka Bölümü, Performans Zeka Bölümü ve Tüm Test Zeka Bölümü katsayıları da elde edilmektedir. Bu Zeka Bölümü katsayıları için ortalama değer 100, standart sapma ise 15'tir. Her bir alt test için elde edilen standart puanların ise ortalaması 10, standart sapması 3'tür (168).

3.4. Biyokimyasal Analiz

3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine ve EDTA'lı tam kan tüplerine alındıktan sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serum ve plazma kısmı elde edilmiştir. Daha sonra numuneler eppendorf tüplerine toplam altı porsiyona ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile NLRP3 inflamazomu, Caspase-1, IL-1 beta, IL-18 düzeyleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında belirlenmiştir.

3.4.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Derin dondurucu: Kirsch Bosch -80°C (Almanya)

2. Santrifüj cihazı: Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Almanya)

3. Santrifüj cihazı: Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)

4. Otomatik pipetler: Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)

5. ELISA plate yıkayıcı: Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı (ABD)

6. ELISA okuyucu: Rayto RT-6000 Microplate Reader (Çin)

7. Vorteks cihazı: Nüve NM 100 (Türkiye)

8. Çeşitli ölçülerde otomatik pipetler

9. Distile su cihazı: Ekoloji 100 Plus Ultra Pure Water System (Türkiye)

3.4.3. Kullanılan Reaktif Malzemeleri

1. Elabscience Human Caspase 1 ELISA Kiti (ABD)

2. Elabscience Human Interleukin 1 Beta ELISA Kiti (ABD)

3. Elabscience Human Interleukin 18 ELİSA Kiti (ABD)

4. BT LAB Human NLR family, pyrin domain containing 3 ELİSA Kiti (Çin)

3.4.4. Caspase 1 Çalışma Prensibi:

Caspase1 seviyesinin kantitatif ölçümü, sandwich ELISA (enzim-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ticari kit (Elabscience, No. E-EL-H0016, 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079) kullanılarak yapılmıştır. Kit duyarlılığı 46,88 pg/ml idi ve 78,13pg/ml, 156,25 pg/ml, 312,5 pg/ml, 625 pg/ml, 1250 pg/ml, 2500 pg/ml, 5000 pg/ml olmak üzere yedi farklı konsantrasyonda standart içermekteydi. Standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmış, dansite-konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır.

3.4.5. IL-1 Beta Çalışma Prensibi:

IL-1beta seviyesinin kantitatif ölçümü, sandwich ELISA (enzim-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ticari kit (Elabscience, No. E-EL-H0149, 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079) kullanılarak yapılmıştır. Kit sensitivitesi 4,69 pg/ml'dir ve 7,81 pg/ml, 15,63 pg/ml, 31,25 pg/ml, 62,5 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml olmak üzere yedi farklı konsantrasyonda standart içermekteydi. Standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmış, dansite-konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır.

3.4.6. IL-18 Çalışma Prensibi:

Human IL-18 seviyesinin kantitatif ölçümü, sandwich ELISA (enzim-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ticari kit (Elabscience, No. E-EL-H0253, 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079) kullanılarak yapılmıştır. Kit sensitivitesi 9,38 pg/ml'dir ve 15,63 pg/ml, 31,25 pg/ml, 62,5 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml, 1000 pg/ml ve olmak üzere yedi farklı konsantrasyonda standart içermekteydi. Standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmış, dansite-konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır.

3.4.7. NLRP3 Çalışma Prensibi:

Human NLRP3 seviyesinin kantitatif ölçümü, sandwich ELISA (enzim-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ticari kit (BT LAB Catalog No. E3886Hu) kullanılarak yapılmıştır. Kit sensitivitesi 1,06 pg/ml'dir. Kit 6 farklı konsantrasyonda standart içermekteydi (25 pg/ml, 50 pg/ml 100 pg/ml, 200 pg/ml, 400 pg/ml, 800 pg/ml) ve tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmış ve optik dansite- konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır.

3.5. İstatiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak istatistiksel analizlerle incelendi. Analizlere geçmeden önce verilerin girilme şeklinde hatanın olmaması ve değişkenlerin beklenen aralıkta olup olmadığı kontrol edildi. Sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerde ise kişi sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin birbiri ile analizinde Ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlere Kolmogrov Smirnov normallik testi ve varyans homojenliği için Levene's testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişki için Sperman's Rho korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılım görülmeyen iki gruplu değişkenlerin sürekli değişkenler ile analizinde Mann Whitney-U testi uygulandı. Normal dağılım görülen 2 düzeyli kıyaslamalarda ise Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen IL18 düzeyi parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan ve/veya biyokimyasal parametreleri etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet ve BMI persentili parametreleri kovaryant olarak alınıp hasta ve kontrol grubunun farklı serum düzeyleri ve log-IL18 düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.

3.6. Etik

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 23.12.2021 tarih ve 23/366 sayılı karar ile onay alınmıştır. Araştırmanın örneklemine katılan kişilere, anne ve babalarına, değerlendirme ölçekleri uygulanmadan ve kan alımı yapılmadan önce araştırma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verilmiş sonrasında hem çocuklardan hem de anne ve babalarından yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmada kullanılan NLRP3 inflamazomu, Caspase-1, IL-1 beta, IL-18 kitleri için maddi destek Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırmaları Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-8722 nolu proje kapsamında sağlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ayaktan Tedavi Kliniğine Psikiyatrisi Polikliniğine başvuran 80 çocuk katılmış olup, bunlardan 40'ı çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları ayaktan tedavi kliniğine başvuran olgular iken, diğer 40'ı sağlıklı kontrol grubudur. 60'ı erkek, 20'si kızdı. En küçüğü 88 aylık, en büyüğü ise 154 aylık olup, ortalama yaşları 116,54±18,95 aydı (Tablo 1).

Tablo 1. DEHB ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	DEHB	**Kontrol**	**İstatistiksel Analiz**	
Değişkenler	**(n = 40)**	**(n = 40)**	***t/z/x²***	***p***
Yaş Ay *Ort.±SS*	114,30±19,89	118,78±17,95	-1,056[a]	0,294
Cinsiyet *n(%)*				
Erkek	30 (75,0)	30 (75,0)		0,999[c]
Kadın	10 (25,0)	10 (25,0)		
Ağırlık Yüzdesi	51,53±31,92	56,01±28,05	-0,650[b]	0,516
Boy Yüzdesi	37,10±29,8	36,81±30,81	-0,038[b]	0,969
BMI	18,82±4,02	19,40±3,50	-1,208[b]	0,227
Anne Yaş *(Medyan)*	36	35	0,545[b]	0,461
Anne Eğitim *n*				
İlkokul	16	11	1,874[c]	0,392[c]
Lise	18	24		
Üniversite	6	5		
Annede Psikiyatrik Hast. Varlığı *n*	1	2	0,346[c]	0,556
Annede Tıbbi Hast. Varlığı *n*	6	2	2,222[c]	0,136
Baba Yaş *(Medyan)*	39	37	1,674[b]	0,196
Baba Eğitim *n*				
İlkokul	13	7	2,440[c]	0,252[c]
Lise	19	24		
Üniversite	8	9		
Babada Psikiyatrik Hast. Varlığı *n*	3	1	1,053[c]	0,305
Babada Tıbbi Hast. Varlığı *n*	3	2	0,213[c]	0,644
Ailenin Geliri *n*				
1600-2500 Tl	4	0	11,483[c]	0,022*
2500-4000 Tl	2	0		
4000-6000 Tl	16	9		

Değişkenler	DEHB (n = 40)	Kontrol (n = 40)	İstatistiksel Analiz	
			t/z/x²	*p*
6000-10000 Tl	14	23		
10000 Tl Ve Üstü	4	8		
Ailenin Medeni Durumu *n*				
Evli	30	38	6,396[c]	0,041*
Boşanmış	9	2		
Anne Ya Da Babadan Biri Ölmüş	1	0		
Aile Yapısı *n*				
Çekirdek Aile	29	36	6,421[c]	0,040*
Geniş Aile	1	2		
Tek Ebeveynli	10	2		
Yerleşim Yeri *n*			2,379[c]	0,304
İl Merkezi	27	26		
İlçe	11	14		
Köy-Kasaba	2	0		
Doğum Şekli *n*			6,646[c]	0,010*
Normal	12	3		
Sezaryen	28	37		
Doğum Zamanı *n*			0,105[c]	0,745
Term	34	35		
Prematürite	6	5		

a : Student t testi
b: Mann Whitney-U testi
c: Ki kare testi
*:p<0,05

Hastaların ortalama yaşı 114,30±19,89, kontroldekilerin ise 118,78±17,95 idi. Ortalama yaşın hasta ve kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü (p>0,01).

Hastaların 30'u (%75) erkek, kadınların 10'u (%25) kadındı. Cinsiyet ile hasta kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,999).

Ortalama ağırlık yüzdesinin, boy yüzdesinin, BMI değerinin hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği elde edildi (p>0,05).

Annelerin medyan yaş değerleri arasında hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05). Hasta grubundakilerin annelerinin 16'sı ilkokul, 18'i lise, 6'sı üniversite mezunuydu. Hasta grubundakilerin annelerinin 1'inde psikiyatrik, 6'sında tıbbi hastalık mevcuttu.

Babaların medyan yaş değerleri arasında hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05). Hasta grubundakilerin babaların 13'ü ilkokul, 19'u lise, 8'i üniversite mezunuydu. Hasta grubundakilerin babaların 3'ünde psikiyatrik, 3'ünde tıbbi hastalık görüldü.

Kontrol grubundakilerin 4000 TL'nin altında aile geliri olan bulunmamaktaydı. 23'ünün geliri 6000-10000TL, 8'inin ise 10000TL ve üzerindeydi. Aile geliri ile hasta kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (p=0,022).

Hasta grubundaki çocukların aile durumları incelendiğinde 30'unun anne babası evli, 9'unun boşanmış, 1'inin ise anne ya da babasından biri ölmüştü. Kontrol grubundakilerin ise 38'inin anne babası evli, 2'sinin boşanmıştı. Anne veya babası ölen çocuk yoktu. Ailenin medeni hali ile hasta kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu elde edildi (p=0,041).

Hasta grubundaki çocukların 29'u çekirdek, 1'i geniş, 10'u ise tek ebeveynli aile yapısına sahipken, kontrol grubundakilerin 36'sı çekirdek, 2'si geniş, 2'si tek ebeveynli aile yapısına sahipti. Aile yapısı ile hasta kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlendi (p=0,040).

Ailenin yerleşim yerinin, hasta kontrol grubundakilere göre farklılık göstermediği bulundu (p>0,05).

Hasta grubundaki çocukların 12'si normal, 28'i sezaryen ile; kontrol grubundakilerin ise 3'ü normal, 37'si sezaryen ile dünyaya gelmişti. Doğum şekli ile hasta kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (p=0,010).

Tablo 2. DEHB Tanılı Olguların Ek Tanı Dağılımları

Ek Tanı	**DEHB** n(%)
KOKGB	17 (42,5)
Enürezis Nokturna	5 (12,5)
Davranım Bozukluğu	5 (12,5)
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	1 (2,5)
OKB	1 (2,5)
Enkoprezis	1 (2,5)
YAB	1 (2,5)
SAB	3 (7,5)

Hasta grubundakilerin 17'sinde KOKGB, 5'inde DB gözlendi. Çocukta depresyon, bipolar, psikoz, panik bozukluk, tik, TSSB, anoreksiya, blumia, alkol madde kullanım bozukluğu, sigara kullanımı olan yoktu. YAB hasta grubundan 1 çocukta, SAB hasta grubundan 3 çocukta, AAB hasta grubundan 1 çocukta, OKB hasta grubundan 1 çocukta, enürrezis hasta grubundakilerin 5'inde, enkoprezis hasta grubundakilerin 1'inde vardı.

Tablo 3. DEHB ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**DEHB (n=40) (ortalama ± ss)**	**Kontrol (n=40) (ortalama ± ss)**	**İstatistiksel Analiz**	
			t/z	**p**
T-DSM-IV-Ölçeği Öğretmen				
DE	17,47±5,6	1,08±2,01	-7,780	<0,001*
HA/D	12,25±7,75	0,23±0,77	-7,417	<0,001*
KOKGB	7,63±6,84	1,5±2,71	-4,793	<0,001*
DB	2,98±4,07	0,18±0,45	-4,572	<0,001*
T-DSM-IV-Öiçeği Ebeveyn				
DE	17,35±6,07	1,70±2,26	-7,610	<0,001*
HA/D	17,6±5,01	0,97±2,2	-7,937	<0,001*
KOKGB	14,18±5,10	2,13±3,45	-7,286	<0,001*
DB	4,18±4,31	0,2±0,41	-6,028	<0,001*
ÇADÖ				
Sosyal Fobi	4,45±4,36	1,18±2,15	-4,239	<0,001*
Panik Bozukluk	3,55±5,35	0,75±1,77	-3,117	0,002
Depresyon	4,03±5,71	0,83±2,17	-3,557	<0,001*
AAB	4,63±4,06	1,05±1,92	-4,902	<0,001*
YAB	3,20±3,50	0,88±1,78	-4,052	<0,001*
OKB	3,15±3,88	0,85±2,06	-3,067	0,002
İnternalizasyon Toplam	23,00±23,91	5,52±10,16	-4,767	<0,001*
Anksiyete Toplam	18,97±18,74	4,70±8,52	-4,762	<0,001*
CEDÖ				
KG	8,90±5,00	1,38±2,10	-6,617	<0,001*

Değişkenler	DEHB (n=40) (ortalama ± ss)	Kontrol (n=40) (ortalama ± ss)	İstatistiksel Analiz	
			t/z	p
BP-D	11,18±4,38	0,78±1,49	-7,656	<0,001*
H	7,78±4,86	0,15±0,48	-7,413	<0,001*
DEHB İndeksi	21,33±6,13	1,45±2,21	-7,796	<0,001*
CÖDÖ				
KG	4,10±4,68	0,35±1,02	-5,351	<0,001*
BP-D	5,40±3,23	0,88±1,41	-6,435	<0,001*
H	8,38±5,94	0,35±0,94	-6,634	<0,001*
DEHB İndeksi-D	9,55±3,47	0,75±1,17	-7,821	<0,001*
DEHB İndeksi-H	5,83±4,36	0,2±0,72	-6,772	<0,001*
GGA				
Duygusal Sorunlar	2,20±2,44	0,50±1,32	-3,859	<0,001*
Davranışsal Sorunlar	3,15±1,66	1,55±1,20	-4,257	<0,001*
Hiperaktivite	5,38±1,93	2,93±0,83	-5,770	<0,001*
Akran Sorunları	4,28±1,93	2,90±2,25	-1,995	0,046
Prososyal	6,17±2,42	5,07±4,02	-0,747	0,455
Toplam	15,0±5,07	7,87±4,60	-4,943	<0,001*

Mann Whitney-U testi
*: p<0,05

Hasta çocukların ortalama hem T-DSM-IV-Ölçeği Öğretmen hem de T-DSM-IV-Ölçeği Ebeveyn dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik, karşı olma karşı gelme, davranış bozukluğu değerleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001).

Hasta çocukların ortalama Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) sosyal fobi, panik bozukluk, depresyon, AAB, YAB, anksiyete toplam, internalizan toplam değerleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p<0,001).

Hasta çocukların ortalama Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) karşı gelme, bilişsel problemler, hiperaktivite, DEHB indeksi, Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) karşı gelme, bilişsel problemler, hiperaktivite, DEHB indeksi-dikkatsizlik, DEHB indeksi-hiperaktivite değerleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p<0,001).

Hasta çocukların ortalama Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) emosyonel problemler, davranış problemleri, hiperaktivite toplam değerleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı (p<0,001). Ortalama akran problemleri, prososyal değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (p>0,05).

Tablo 4. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum IL-1 Beta, NLRP3, Caspase 1, Log IL-18 Düzeyleri

	DEHB *Ort.±SS*	**Kontrol** *Ort.±SS*	**ANCOVA**		
			F	**p**	**η_p^2**
IL-1 BETA	14,67±9,52	14,70±6,48	0,06	0,802	0,001
NLRP3	133,03±58,08	111,41±45,6	2,54	0,115	0,033
CASPASE 1	372,66±232,86	305,81±268,91	1,49	0,226	0,019
Log IL-18	1,36±0,12	1,53±0,17	23,46	**<0,001**	0,238

ANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş, cinsiyet ve BMI persentili kullanılmıştır.
IL18 düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir.

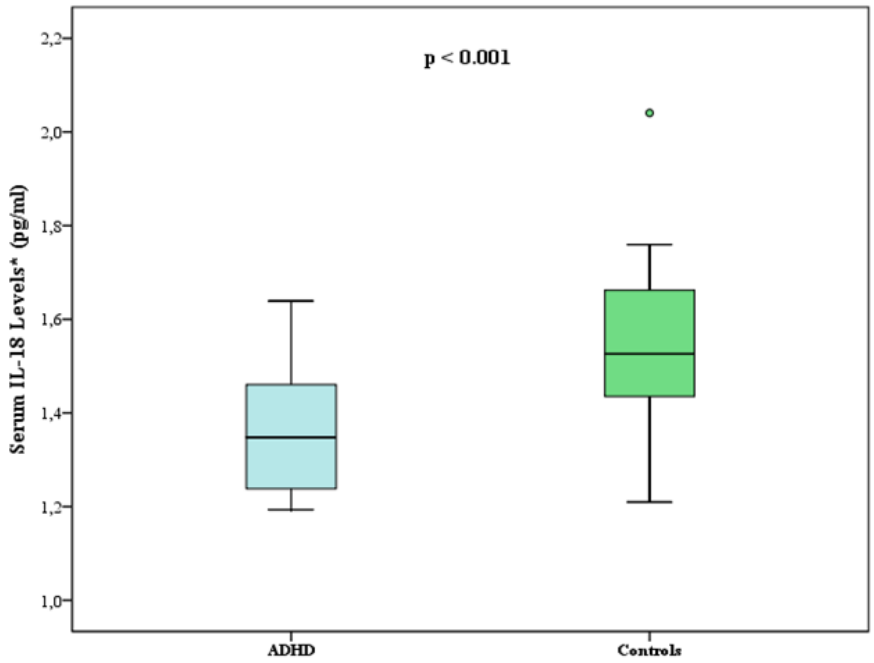
IL-18 değerine logaritmik dönüşüm uygulandı ve normal dağılım gösterdiği doğrulandı. Grupların IL-1 beta, NLRP3, Caspase 1 ve IL-18 düzeyleri yaş, cinsiyet ve BMI persentili kovaryant olarak alınıp MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlılığa yakın farklılık saptandı (Pillai's trace V=0,272, F(6,729), p <0,001). Sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldığında log IL-18 (F= 23,46, p <0,001, **η_p^2 = 0.238**) düzeyleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak IL-1 beta (F (1,75) = 0.063, p = 0,802, **η_p^2 = 0.001**), NLRP3 (F (1,75) = 2.543, p = 0,115, **η_p^2 = 0.033**), Caspase 1(F (1,75) = 1.488, p = 0,226 , **η_p^2 = 0.019**) düzeyleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 5. DEHB ve Kontrol Gruplarının Serum IL-1 Beta, NLRP3, Caspase 1, IL-18 Düzeyleri

	DEHB (n=40)	**Kontrol (n=40)**	**İstatistiksel Analiz**	
	Ortalama ± SS	**Ortalama ± SS**	**t/z**	**p**
IL-18	23,89±6,82	36,75±16,30	-4,681 [b]	<0,001*
IL-1 BETA	14,67±9,52	14,70±6,48	-1,006 [b]	0,315
NLRP3	133,03±58,08	111,41±45,6	-1,862 [b]	0,063
CASPASE 1	372,66±232,86	305,81±268,91	-1,188 [b]	0,235

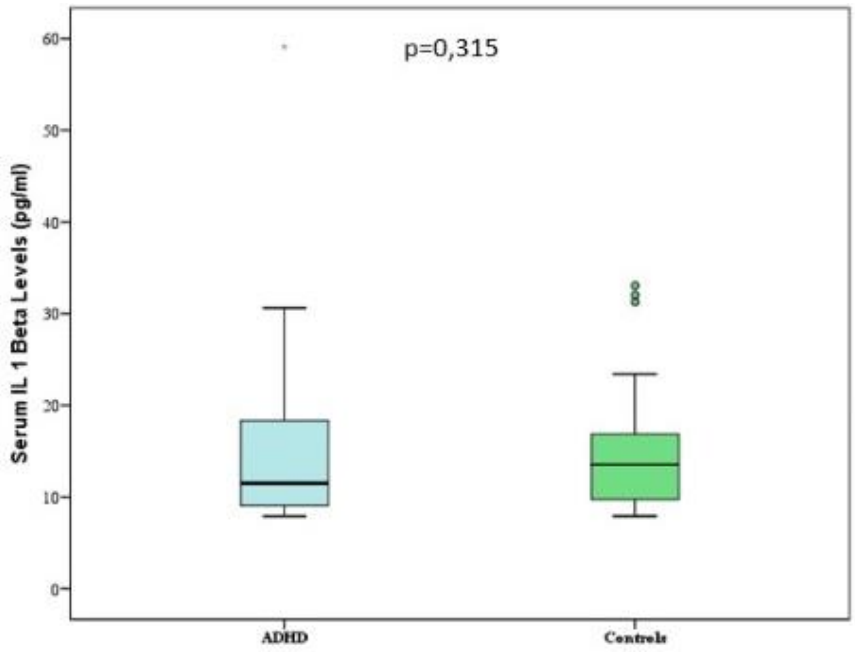
b: Mann Whitney-U testi
*:p<0,05
SS: Standart Sapma

Hastaların ortalama IL-18 değeri 23,89±6,82, kontrol grubundakilerin ise 36,75±16,30 idi. Kontrol grubundakilerin IL-18 ortalamasının, hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu elde edildi (p<0,001).

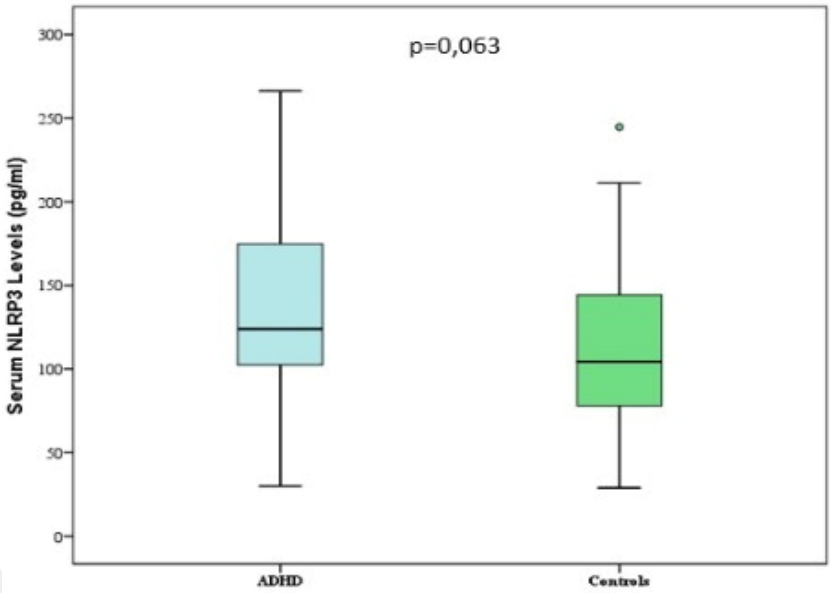


Şekil 5. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum IL-18 Düzeyleri

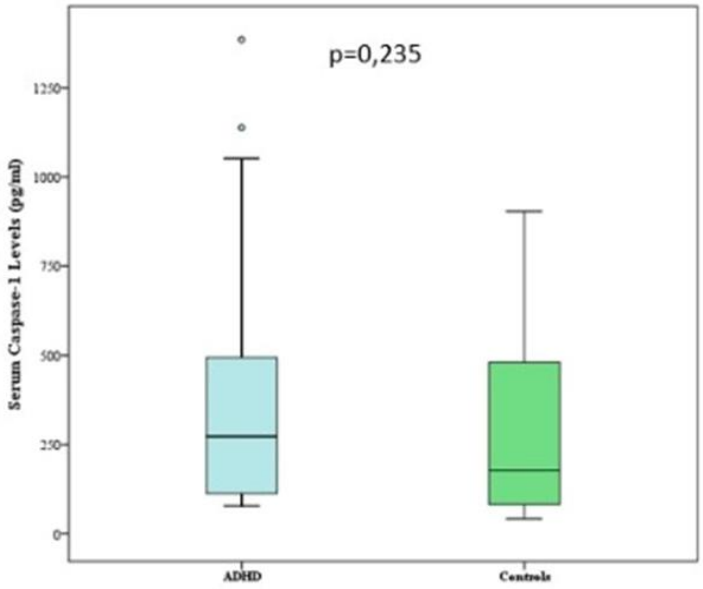
IL-1 beta, NLRP3 ve Caspase 1 ortalama değerlerinin hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (p>0,05).



Şekil 6. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum IL-1 Beta Düzeyleri



Şekil 7. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum NLRP3 Düzeyleri



Şekil 8. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Caspase-1 Düzeyleri

Tablo 6. Demografik Verilerin IL-18, IL-1 Beta, Caspase 1, NLRP3 ile Korelasyonu

		IL18	IL1BETA	NLRP3	CASPASE1
IL-18	**r**	1			
	p				
IL-1 BETA	**r**	0,098	1		
	p	0,547			
NLRP3	**r**	-0,210	0,397	1	
	p	0,194	**0,011**		
CASPASE 1	**r**	-0,064	0,092	0,228	1
	p	0,694	0,572	0,157	
Yaş ay	**r**	0,123	0,238	-0,169	0,047
	p	0,448	0,139	0,298	0,775
Ağırlık persentil	**r**	0,138	-0,002	0,157	0,220
	p	0,395	0,990	0,332	0,172
Ağırlık SDS puanı	**r**	0,066	-0,039	0,201	0,279
	p	0,686	0,810	0,213	0,081
Boy persentil	**r**	0,029	-0,021	0,232	0,345
	p	0,858	0,898	0,150	**0,029**
Boy SDS Puanı	**r**	0,101	-0,023	0,253	0,270
	p	0,535	0,890	0,116	0,092
BMI	**r**	0,041	0,068	0,002	0,210
	p	0,803	0,676	0,992	0,194
BMI persentil	**r**	0,031	-0,022	0,041	0,199
	p	0,851	0,895	0,801	0,218
BMI SDS Puanı	**r**	0,000	-0,016	0,101	0,247
	p	0,998	0,922	0,535	0,125

r: Etki Büyüklüğü

IL-18 ile IL-1 beta, NLRP3, Caspase 1, yaş, Ağırlık, Boy, BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (p>0,05). IL-1 beta ile NLRP3 arasında pozitif yönde zayıf istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0,011, r=0,397). IL-1 beta ile Caspase 1, yaş, Ağırlık, Boy, BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05). NLRP3 ile Caspase 1, yaş, Ağırlık, Boy, BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Caspase 1 ile boy persentil değeri arasında pozitif yönde zayıf istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu elde edildi (p=0,029, r=0,345). Caspase 1 ile yaş, Ağırlık, BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 7. Klinik Özelliklerin IL-18, IL-1 Beta, Caspase 1, NLRP3 ile Korelasyonu

		IL18	IL1BETA	NLRP3	CASPASE1
Turgay-DSM-IV Öğretmen					
DE	**r**	-0,100	-0,013	0,010	-0,140
	p	0,540	0,937	0,952	0,391
HA/D	**r**	0,166	0,106	0,035	0,061
	p	0,307	0,515	0,829	0,707
KOKG	**r**	0,041	0,011	-0,112	0,032
	p	0,800	0,947	0,492	0,842
DB	**r**	0,217	0,167	-0,094	0,159
	p	0,179	0,304	0,564	0,326
Turgay-DSM-IV Ebeveyn					
DE	**r**	0,132	0,323	0,013	-0,030
	p	0,416	**0,042**	0,938	0,853
HA/D	**r**	0,310	0,234	0,049	-0,010
	p	0,052	0,146	0,762	0,953
KOKG	**r**	-0,063	0,005	-0,089	-0,201
	p	0,698	0,976	0,586	0,213
DB	**r**	0,115	-0,045	-0,123	-0,018
	p	0,479	0,785	0,449	0,914
Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ)					
Sosyal fobi	**r**	0,083	0,126	-0,015	0,129
	p	0,609	0,438	0,929	0,427
Panik bozukluk	**r**	0,155	0,379	0,230	0,067
	p	0,340	**0,016**	0,154	0,683
Depresyon	**r**	0,160	0,317	0,171	0,064
	p	0,323	**0,046**	0,292	0,696
AAB	**r**	-0,115	-0,056	-0,132	0,053
	p	0,481	0,731	0,418	0,743
YAB	**r**	0,154	0,174	0,029	-0,052
	p	0,343	0,282	0,857	0,752
OKB	**r**	-0,106	0,215	0,235	0,171
	p	0,515	0,182	0,145	0,291
Anksiyete toplam	**r**	0,046	0,203	0,088	0,086
	p	0,777	0,208	0,590	0,597
İnternalizasyon toplam	**r**	-0,320	-0,023	0,079	-0,110
	p	**0,004**	0,841	0,487	0,329
Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)					
Karşı gelme	**r**	0,163	0,257	0,022	-0,224
	p	0,314	0,110	0,892	0,165
Bilişsel problemler-dikkatsizlik	**r**	0,112	0,370	-0,134	-0,205
	p	0,492	**0,019**	0,408	0,205
Hiperaktivite	**r**	0,076	0,291	0,095	-0,003
	p	0,641	0,068	0,559	0,987
DEHB indeksi	**r**	0,047	0,457	0,088	-0,137
	p	0,776	**0,003**	0,589	0,401
Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)					
Karşı gelme	**r**	-0,015	0,238	-0,107	0,010
	p	0,929	0,139	0,513	0,951

Bilişsel problemler-dikkatsizlik	**r**	-0,098	-0,118	-0,083	-0,082
	p	0,547	0,467	0,613	0,615
Hiperaktivite	**r**	0,107	0,250	0,013	0,118
	p	0,511	0,120	0,935	0,469
DEHB indeksi-dikkatsizlik	**r**	0,083	0,427	0,116	-0,127
	p	0,611	0,006	0,477	0,434
DEHB indeksi-hiperaktivite	**r**	0,134	0,328	0,109	0,246
	p	0,409	0,039	0,504	0,126
GGA (Güçler ve Güçlükler Anketi)					
Emosyonel sorunlar	**r**	-0,065	0,201	0,189	-0,092
	p	0,691	0,215	0,242	0,573
Davranışsal sorunları	**r**	0,125	0,089	0,100	0,150
	p	0,443	0,586	0,539	0,354
Hiperaktivite	**r**	0,028	-0,096	0,023	0,041
	p	0,863	0,558	0,889	0,801
Akran sorunları	**r**	-0,134	0,266	0,219	-0,134
	p	0,410	0,097	0,175	0,410
Prososyal	**r**	-0,140	-0,070	0,016	-0,074
	p	0,387	0,669	0,921	0,649
Toplam	**r**	-0,031	0,190	0,216	-0,030
	p	0,850	0,239	0,181	0,852

r: Etki Büyüklüğü

IL-1 beta ile Turgay-DSM-IV Ebeveyn DE değeri arasında pozitif zayıf yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0,042, r=0,323). IL-1 beta ile Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) panik bozukluk ve depresyon değeri arasında pozitif zayıf yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlendi (p=0,016, r=0,379). IL-1 beta ile Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) bilişsel problemler/dikkatsizlik değeri arasında pozitif zayıf yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p=0,019, r=0,370). IL-1 beta ile Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) DEHB indeksi değeri arasında pozitif orta yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlendi (p=0,003, r=0,457). IL-1 beta ile Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) DEHB indeksi değerleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu tespit edilmiştir. IL-18 ile internalizasyon toplamı arasında negatif orta düzeyde istatiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu elde edildi (p=0,004, r=-0,320).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada DEHB tanılı 8-12 yaş aralığında olan çocuklarda serum NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta, IL-18 düzeylerinin, sağlıklı kontrollerin serumları ile karşılaştırıldığında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ve bu düzeylerin DEHB tanılı olgularda DEHB belirti şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubundakilerin serum IL-18 ortalamasının, hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu elde edildi ($p<0,001$). Ancak serum IL-1 beta, NLRP3, Caspase 1 düzeyleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Bilgimiz dahilinde çalışmamız DEHB tanılı olgularda IL-18 düzeylerinin incelendiği ilk araştırmadır.

IL-1β ile karşılaştırıldığında amino asit dizisinin homolojisine dayanarak, IL-18, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. İnsan IL-18 ve IL-1β, ortak bir β pileli tabaka yapısı içermesine rağmen, sadece %15 sekans homolojisini paylaşırlar. Ayrıca, IL-1β'ya benzer şekilde, IL-18, biyolojik olarak inaktif bir öncül olarak, bir sinyal peptidinden yoksun olan ve aktif hale gelmek için proteolitik işlem gerektiren pro-IL-18 olarak üretilir (169,170). MSS'de IL-18'in varlığına ilişkin araştırmalar, bağışıklık sisteminde inf-γ üretiminin bir uyarıcısı olarak keşfedilmesinden kısa bir süre sonra başladı. IL-18, hastalık davranışının olası bir aracısı ve nöronal yaralanma ile ilişkili lokal inflamatuar yanıtlar olarak IL-1β ile benzerliği açısından araştırılmıştır. IL-18, iştah kaybı, uyku ve uzun süreli güçlenmenin (LTP) inhibisyonunu teşvik eder ve ayrıca mikroglial hücreler tarafından üretilir ve muhtemelen nörodejenerasyona katkıda bulunur. IL-18 ve MSS'deki reseptörleri, homeostazı ve davranışı modüle ederek nöroenflamasyona aracılık ettiğinden, IL-18, bağışıklık ve sinir sistemleri arasındaki bir bağlantıyı temsil eder (171). Yapılan çalışmalarda IL-18 seviyesinin şizofreni, majör depresyon ve BB mani/hipomani dönemindeki hastalarda sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri Munkholm ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında manik ve hipomanik durumlarda periferik sitokin düzeylerini araştıran çalışmadır. Bu çalışmanın amacı, hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında afektif durumlar arasındaki periferik sitokin seviyelerindeki

değişiklikleri değerlendirmek ve bunları sağlıklı kontrol deneklerindeki seviyelerle karşılaştırmaktı. 37 hızlı döngülü bipolar bozukluk hastasında 6-12 ay boyunca değişen polaritedeki afektif durumlarda IL-6, IL-10, IL-18, IL-1β ve TNF-α'nın plazma düzeylerinin tekrarlanan ölçümleri elde edildi. Sonuçlar, hızlı döngülü bipolar bozuklukta değişmiş periferik immün yanıt sinyalinin rolünü desteklemiştir ve IL-6 ve IL-18'in manik epizodların belirteçleri olabileceğini öne sürmüştür. IL-6 ($p<0.05$) ve IL-18 ($p<0.005$) seviyeleri, manik/hipomanik durumdaki hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında, depresif ve ötimik bir duruma kıyasla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (172). Bir diğer çalışmada Szabo ve arkadaşları şizofreni (n=737), bipolar (n=895) hastalarının kanlarındaki IL-18 düzeyi ile sağlıklı kontrollerin (n=1070) kanlarındaki düzeyleri karşılaştırmışlardır. Hasta grubunun kanları kontrol grubunun kanları ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde IL-18 düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0.0001$) (17). Xiu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada serum IL-18 seviyelerini, hiç ilaç kullanmamış 78 ilk epizot şizofreni, 79 ilaç tedavisi almış kronik şizofreni ve 78 sağlıklı kontrol denekten ELISA yöntemini kullanarak ölçmüşlerdir. Kronik hastaların, hem ilk epizod hastalarından hem de kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek serum IL-18 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (173). Tanaka ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya 66 şizofreni tanılı hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 66 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Şizofrenik deneklerin serum IL-18 seviyeleri kontrol deneklerinden önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır ($p=0.0002$). Log IL-18 ile herhangi biri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (174). Syed AAS ve arkadaşları hem kronik hem de ilk epizot psikoz kohortlarından oluşan şizofreni hastalarının kanındaki IL-18 düzeylerinin sistematik bir incelemesini ve meta-analizini yapmışlar. Meta-analizlerine toplam sekiz çalışma dahil edilmiş olup, sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarının kanında yüksek IL-18 düzeyleri olduğu görülmüştür ($p= 0,0005$) (175). Al-Hakeim ve arkadaşlarının MDB ve şizofreni hastalarındaki inflamatuar süreçleri araştırdıkları bir çalışmada MDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-18 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ayrıca şizofreni grubundaki hastalar, MDB ve kontrol gruplarına göre daha yüksek inflamatuar belirteç seviyeleri göstermiştir (176). Du ve arkadaşlarının 34 depresyon 34 kontrol hastasını dahil ettikleri çalışmada serum IL-18 düzeyi depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek çıkmıştır

(177). N.Fan ve arkadaşlarının depresyonlu hastalarda yaptıkları bir kan çalışmasında depresif hastalarda kontrollere göre serum TNF-α ve IL-6 konsantrasyonları artmış bulunurken ancak IL-18 konsantrasyonları azalmış bulunmuştur (178). IL-18'in merkezi sinir sistemindeki patolojilerde hem nöroinflamatuar hem de nöroprotektif etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir. IL-18, çeşitli enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı konakçı savunmasında önemli bir rol oynar, çünkü fagositlerde IFN-γ, nitrik oksit (NO) ve ROS'un indüksiyonunu güçlü bir şekilde arttırır. Ek olarak, IL-18, viral klirenste merkezi bir rol oynayan CD8 T hücrelerini doğrudan aktive eder (179). Zhang ve arkadaşları 2013 yılında şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada IL-18 seviyesinin bilişsel alanlardan görsel-uzamsal/yapısal alanla pozitif ilişkili olduğunu göstermişler ve şizofrenide IL-18'in toksik etkisinden çok koruyucu etkisine bağlı olarak bu sonucun ortaya çıktığını bildirmişlerdir (180). Arslan F. ve arkadaşlarının bipolar hastaları ile yaptığı bir çalışmada da IL-18 seviyesi ile nöropsikolojik test puanları arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunması IL-18'in olası nöron koruyucu etkisiyle açıklanabilir (181). Beyindeki viral enfeksiyonlarda IL-18'in beyin parankiminde nöronal IFN-γ indükleyerek influenza virüsü enfeksiyonuna karşı yönlendirilen mikroglial fonksiyonların aktive edilmesinde önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir. Bu olay da IL-18'in nöroprotektif etkisini göstermektedir (182). IL-18 ve reseptörleri, nöroinflamatuar ve nörodejeneratif süreçlere katıldıkları gibi aynı zamanda homeostazı ve davranışı etkiledikleri için MSS'deki immün yanıtların önemli modülatörleridir (183). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun serum IL-18 düzeylerinin hasta grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Literatürde IL-18 ile ilgili hem nöroprotektif hem nöroinflamatuar etkilerin tespit edilmesi, DEHB ile IL-18 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ileri çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

IL-1β, olgun aktif formu oluşturmak için bölünmesi gereken inaktif bir sitoplazmik öncü (proIL-1β) olarak üretilir. Caspase-1 olarak bilinen IL-1β-dönüştürücü enzim bu bölünme için gereklidir (184). IL-1β'nın MSS'de stres ve inflamasyonun önemli bir modülatörü olduğu bilinmektedir. Nöroinflamasyon, şizofreni, bipolar ve depresyon dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğunun ve nörogenezde azalmanın belirgin olduğu birçok psikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluğun patofizyolojisinde rol oynar (185). IL-1β'nın hipokampal NPC'lerin

çoğalmasını ve farklılaşmasını olumsuz etkilediği (186) ve nörotrofin kaynaklı nöronal hücre sağkalımını bozduğu (187,188) gösterilmiştir. Omurilikte, IL-1β, iskemik ve travmatik yaralanmadan sonra yaygın enflamasyon ve ilerleyici nöro-dejenerasyonla ilişkilendirilmiştir (189,190). Bu sonuçlar, IL-1β'nin bazı nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, inflamasyonla ilişkili sitokinlerin nörit büyümesini ve rejenerasyonunu uyarmada anahtar bir rol oynayabileceğine dair artan kanıtlar vardır (191,192). Son araştırmalar, IL-1β'nin kültürlenmiş kortikal nöronların göçünü uyarabildiğine (193) ve IL-1β'nın güçlü nörotropik etkisinin hızlı nörit büyümesine yol açtığına dair bir gösterge sağlamıştır (194). İnterlökin-1beta (IL-1β), prenatal ve postnatal gelişim sırasında beyinde yüksek seviyelerde eksprese edilir ve erişkinde (195,196) düşük seviyelere düşer, bu da onun beyin gelişiminde önemli rolü olduğunu düşündürür. Artan kanıtlar, beyin gelişimi sırasında beyin hasarı, enfeksiyon ve stres gibi diğer olumsuz olayların yanı sıra çevresel olumsuzluklara maruz kalmanın kortikal displazi gibi bazı nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir (197) . IL-1β, bu yaralanmalarla merkezi sinir sisteminde (MSS) önemli ölçüde aktive edilebilir (198). Preterm doğumdan kısa bir süre sonra dolaşımda yükselen IL-1β seviyeleri de artmış nörogelişimsel bozukluk riski ile ilişkilidir (199). Bu kanıt, IL-1β sinyalinin disfonksiyonunun bazı nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Tüm bu kanıtlar nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'nin etyolojisinde IL-1 betanın yer alabileceğini düşündürmüştür. Literatürde DEHB ve IL-1 beta arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Jane Pei-Chen Chang ve arkadaşlarının DEHB tanılı gençlerde enflamatuar biyobelirteç seviyelerini incelemek için yaptıkları sistematik meta-analiz incelemesinde DEHB grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Interleukin-1β (IL-1β) düzeyleri arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir (200). Koç S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya otuz DEHB ve sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. DEHB grubunda Toplam oksidan durumu ve oksidatif stres indeksinin anlamlı derecede yüksek, toplam antioksidan durumunun ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<.001$). Benzer şekilde, DEHB grubunda IL1-ß düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır (201). Dursun S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 6-18 yaş arası 60 hasta ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiş.

Çalışmada DEHB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında IL-1 beta düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir (202). İleri Akbaş B. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya DEHB tanısını alan ve ilaç kullanmayan 8-18 yaş aralığındaki 100 hasta ve 8-18 yaş arası, herhangi bir ruhsal hastalık ya da tıbbi hastalık tanısı olmayan, ilaç kullanımı olmayan 40 kontrol alınmıştır. Serum IL-1 beta düzeyleri incelendiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (203). Literatür incelendiğinde IL-1 beta sitokininin diğer psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini göstermek için pek çok çalışma yapıldığı görülmüştür. Song ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya 62 ilaç kullanmayan birinci atak şizofreni grubu ve 60 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş. Şizofreni grubundaki serum IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeyleri kontrol grubundakilerden anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (204). Barak ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise İnterlökin-1 beta, kontrollere kıyasla hastaların BOS'unda ve serumunda daha düşük çıkmıştır (205). Gray ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta analizde 12 çalışma dahil edilmiştir. Bu meta-analiz, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ile proinflamatuar sitokinlerin plazma serum seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılmıştır. Meta-analiz, OKB'de IL-1β seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (206). Saad ve arkadaşları OSB'li 80 çocukta ve 60 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada OSB'li çocuklar, kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek IL-1β ve IL-1RA seviyelerine sahip çıkmıştır (207). Tsao ve meslektaşları, IL-1β, IL-6, TNF-α ve IFN-γ genlerinin ekspresyonunun, majör depresif bozukluk tanılı hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlar (208). Das ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya 87 MDB hastası ve 87 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol alınmış. MDB hastalarında artmış serum IL-1β ve TNF-α seviyeleri gözlendi. Ayrıca daha yüksek periferik belirteç seviyeleri, depresyonun ciddiyeti ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Böylece yüksek serum IL-1β ve TNF-α seviyeleri, depresyon için risk değerlendirme göstergeleri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (209). Bipolar hastalarda serum proinflamatuar sitokin düzeylerinde artış (interlökin-1β, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-α) olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (210). Beyin ile ilgili olarak yapılan çalışmalar IL-1β'nin pleiotrofik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Sağlıklı merkezi sinir sisteminde (MSS) bir nöromodülatör görevi görür, MSS hastalığı ile ilişkili patojenik süreçlerde

rol oynar ancak aynı zamanda yaralı MSS'e koruma sağlayabilir. Yani hem proinflamatuar hem de nöroproteksiyon, doku yeniden şekillenmesi ve onarımına da katılabileceğini gösterilmiştir. Bu nedenle, IL-1β'nin hasarı başlatıp başlatmadığı, hasardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı ve yaralanmayı teşvik etmeye, durdurmaya veya onarmaya devam edip etmediği, bağlama, yani yerel konsantrasyona, çevresel ortam, hücresel hedefe, negatif feedback düzenleyicilerinin varlığına veya yokluğuna ve yanıtın zamansal özelliklerine büyük ölçüde bağlı olabilir (211,212). Çalışmamızda IL-1 beta ile Turgay-DSM-IV Ebeveyn DE değeri arasında, Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği bilişsel problemler/dikkatsizlik değeri arasında ve IL-1 beta ile Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği DEHB indeksi değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde IL-1 beta ile bu ölçekler arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda IL-1 beta ortalama değerlerinin hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Tüm bu bulgulara dayanılarak IL-1 beta ve DEHB ilişkisini değerlendirebilmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kaspazlar biyolojik olarak aktif olmayan öncüller (pro-) olarak üretilirler ve aktif kaspazlar haline gelmek için diğer kaspaz üyeleri veya kendileri tarafından parçalanmaları gerekir (213). İnflamazom, hücrelerin uygun uyaranlarla aktivasyonundan sonra sitoplazmada üretilen büyük bir protein kompleksidir. Caspase-1, sitozolde oluşan enflamasomlarda aktive edilir (214). En kapsamlı şekilde karakterize edilen enflamazom NLRP3 enflamazomudur. NLRP3 inflamazomu NLR ailesinden NLRP3, adaptör protein ASC ve efektör protein kaspaz-1'den oluşur (215). Anormal NLRP3 enflamasyon aktivasyonun farklı nörolojik hastalıkların patolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (216). Aslında, çeşitli insan bozukluklarında NLRP3 enflamasyon aktivasyonu ile bilişsel semptomlar arasındaki ilişki daha önce bildirilmiştir (217)**.** Literatürde NLRP3-Caspase 1 yolağı ile DEHB arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Abu-Elfotuh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fare yavrularına sekiz hafta MSG verilmesinden sonra eksitoksik etki, nöroinflamasyon, oksidatif stres, apoptoz ve nöronal hücrelerin dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır tüm bu oluşan etkiler insandaki DEHB benzeri davranışa benzer davranışsal değişikliklerle beyin işlevinde bozukluklara yol açmıştır. TLR4/NF-

κB/NLRP3/caspase-1 yolları, MSG tarafından indüklenen DEHB benzeri davranışa açıkça dahil edilmiştir (160). Kapsamlı veriler, TLR4'ün NF-κB sinyal yolağını aktive ederek enflamatuar mediatörlerin salınmasında rol oynadığını kanıtlamıştır (218,219). NF-κB sinyal yolu, enflamasyonun düzenlenmesinde yer alır ve enflamatuvar hastalıkların başlamasına ve gelişmesine katkıda bulunur (220,221). Ayrıca, astrositler üzerinde yer alan NLRP3 enflamasomunun aktivasyonu, IL-1β ve IL-18'in olgunlaşmasını tetikler, glial hücreler üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve böylece inflamatuar yanıtı şiddetlendirir. Bu çalışmada MSG'ın TLR4, NF-κB, NLRP3 ve kaspaz-1 ekspresyonunun yanı sıra IL-1β ve TNF-α proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını indükleyerek nöroinflamasyona yol açabildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, sıçanlarda MSG tarafından indüklenen daha önce bildirilen inflamatuar yanıtlarla uyumludur (222,223). Ek olarak, farklı çalışmalardan elde edilen kanıtlar nöroinflamasyonun DEHB'nin patofizyolojisindeki potansiyel rolünü göstermiştir (224,225). H.Salem ve arkadaşlarının yavru fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada yavruların PM ve/veya MSG'ye maruz kalması, pro/anti oksidatif stres belirteçlerinde ve enflamatuar mediatörlerde belirgin bir rahatsızlık göstermiştir. Dahası, kaspaz-1, NF-κB, TLR4 ve NLRP3 ekspresyonunda, beyin proinflamatuar TNF-α ve IL-1β'da belirgin bir artışla birlikte, kapsamlı ve önemli bir upregülasyonu ortaya çıkardılar. Mevcut çalışmada, beyin proinflamatuar sitokinleri, IL-1β ve TNF-α, NLRP3, NF $_{kB}$ ve TLR-4 proteinlerinde önemli bir artış ve aşırı ekspresyon göstermiştir. Oksidatif stres serbest radikal metabolitlerinin oluşumuna yol açar ve sonuç olarak endojen antioksidan savunma mekanizmasının bozulması ve dengesizliği proinflamatuar sitokinleri aktive eder ve DEHB'ye katkıda bulunur. Başlangıçta, NF-κB, TLR yolu aracılığıyla aktive edilir ve bu da hem NLRP3 inflamatuarının hem de IL-1β ve IL-6'nın üretimini tetikler (153) NF-κB'nin TLR yollarıyla aktivasyonu, proinflamatuar faktörlerde sinerjistik bir artışı indükleyebilir ve bu da hücre apoptozunu aktive eder (226). İnflamazomların beyinde potansiyel olarak anksiyete ve depresyon gelişimi ile de ilişkili olarak ortaya çıkmaları ile fizyolojik ve psikolojik stresörlere verilen cevaba katıldığı düşünülmektedir (227). Lei ve arkadaşlarının yavru fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada bakteriyel endotoksin lipopolisakkarite (LPS) maruz kalan farelerde kaygı benzeri davranışların arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kontrollere göre LPS'ye maruz bırakılanlarda PFC ve hipokampusta nöronlarda ve

mikrogliada NLRP3, ASC ve Caspase-1'in artan immüno-etiketlenmesi meydana gelmiş ve immünoblot bu proteinlerin yüksek seviyelerini göstermiştir. Bu çalışma erken yaştaki enflamatuar stresin beyindeki NLRP3 inflamazom proteinlerinin ekspresyonunu ve ergen sıçanlarda kaygı benzeri davranışların ortaya çıkmasını teşvik ettiğini göstermiştir (228). Özdamar Ünal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma, şizofreni (SCZ) hastaları ve sağlıklı kontroller arasında periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) nod benzeri reseptör pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3) sinyal yolunun gen ekspresyonunu değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmaya 32 SCZ hastası ve 41 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir NLRP3, IL-1β ve IL-18 gen ekspresyon seviyeleri, PBMC'lerde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirilmiştir. NLRP3, IL-1β ve IL-18 ekspresyon seviyeleri, SCZ hastalarının PBMC'lerinde sağlıklı kontrol deneklerinden önemli ölçüde daha yüksek olarak tespit edilmiştir (229). Scanini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BP'li hastaların ve sağlıklı bireylerin periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) NLRP3 inflamatuar aktivasyonu değerlendirilmiştir. NLRP3 ile ilişkili proteinler NLRP3, ASC ve pro-casp1'in gen ekspresyon seviyelerinin BD hastalarında yukarı regüle edildiğini, ardından kaspaz-1 aktivitesinde ve ayrıca IL-1β ve IL-18 seviyelerinde bir artış olduğu bulunmuştur (230). Alcocer-Gómez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma için kırk MDB hastası seçildi, yirmisi tedavi görmedi ve yirmisi yaygın bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin ile tedavi edilmiştir. Bu araştırmaya yirmi sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleri dahil edilmiştir. Enflamasyon aktivasyonu, Western blot ve NLRP3 ve kaspaz 1'in gerçek zamanlı PCR'si ve IL-1β ve 18'in serum seviyeleri ile incelenmiştir. Tedavi edilmeyen hastalarda kan hücrelerinde artan NLRP3 ve kaspaz-1 gen ekspresyonu ve artan serum IL-1β ve IL-18 seviyeleri gözlemlemişlerdir (231). Tetik ve arkadaşları yapılan bir çalışmaya 51 OKB hastası, 52 kontrol olmak üzere toplamda 103 kişi dahil edilmiştir. Bu çalışmada NLRP3 enflamazom kompleksi ile OKB arasındaki ilişkiyi araştırma amaçlanmıştır. RNA ve proteinler, periferik kan mononükleer hücrelerinden saflaştırılmış. NLRP3 enflamazom bileşenlerinin ifadeleri, kantitatif gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Western blot yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir; serum IL-1 beta ve IL-18 sitokin seviyeleri ise ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Bu çalışmada Caspase 1 mRNA seviyeleri ile Pro-kaspaz-1 protein seviyeleri, OKB hastalarında

sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Regresyon analizi pro-kaspaz-1 protein düzeylerinin, OKB ve sağlıklı kontrol gruplarını ayırt edebildiğini göstermiştir (232). NOD-, LRR- ve pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3) enflamasyonu, en kapsamlı şekilde araştırılan enflamasyondur, merkezi sinir sistemindeki (MSS) mikroglia ve astrositlerde bulunur (233,234). NLRP3 aktivasyonu, procaspase-1'i aktif kaspaz-1'e dönüştürebilir, bu da IL-1β ve IL-18 sekresyonunu tetikler yani etkilerini IL-1 beta ve IL-18 aracılığıyla gösterir (121). Bizim çalışmamızda NLRP3 ve Caspase 1 ortalama değerlerinin hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Bu veriye paralel olarak çalışmamızda NLRP3 inflamazom yolağının diğer bileşeni olan IL-1 beta ortalama değerlerinin de hasta-kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Ancak bu yolağın diğer bileşeni olan IL-18 ortalama değerinin ise kontrol grubunda daha yüksek çıkması bu yolağın daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde tespit edilen diğer psikiyatrik hastalıklarla ilgili veriler de DEHB gelişiminde de NLRP3 inflamazomu, Caspase 1 ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür. Bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerine bakacak olursak çalışmamız literatürde DEHB tanılı olgularda serum IL-18 düzeylerini araştıran ve bununla birlikte NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta ve IL-18 düzeylerinin beraber araştırıldığı ilk çalışmadır. IL-18 değerine logaritmik dönüşüm uygulandı ve normal dağılım gösterdiği doğrulandı. Çalışmamıza katılan tüm katılımcıların kan CRP düzeyleri incelenmiş olup hem hasta hem kontrol grubunun CRP düzeylerinin normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir. Klinik değişkenler çocuğun doldurduğu öz bildirim ölçekleri ile incelenmiş, katılımcıların klinik belirti şiddetleri ebeveynlerden ve öğretmenlerden gelen verilerle güçlendirilmiştir. NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta ve IL-18 seviyelerini etkileyebilecek yaş, BMI ve cinsiyet gibi klinik değişkenler istatistiksel analizde incelenerek sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakacak olursak 40 DEHB tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrolden oluşan kişi sayısıyla orta derecede bir örneklem boyutuna sahip olan bu çalışma NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta, IL-18 düzeylerini incelemek için yeterli değildir. DEHB hastaları alt gruplara ayrılmamıştır, kan parametreleri sadece serumda incelenmiştir, kan

parametrelerini etkilemesi olası olan olumsuz yaşam olayları mevcut olabilir, kesitsel bir çalışma yapılmıştır, katılımcılar sadece üniversite hastanesine başvuran olgulardan oluşturulmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DEHB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerde kan serum NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta ve IL-18 düzeyleri ölçülerek, karşılaştırılmış ve kontrol grubundakilerin serum IL-18 ortalamasının, hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. IL-18 değerine logaritmik dönüşüm uygulandı ve normal dağılım gösterdiği doğrulandı. DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum NLRP3, Caspase 1, IL-1 beta düzeyleri ise istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular IL-18'in DEHB tanılı çocuklarda bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular bizim bilgimize göre literatürdeki ilk bulgular olup NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta ve IL-18 düzeyleri ile DEHB arasındaki nedensellik ilişkisinin incelendiği daha fazla çalışma gerekmektedir.

ÖZET

NLRP3 İNFLAMAZOMU, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 KAN DÜZEYLERİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ, ZEYNEP BURCU YILDIZ, UZMANLIK TEZİ, ISPARTA, 2023

Amaç: DEHB'nin spesifik sebepleri karmaşık heterojenliği sebebiyle net bir şekilde tanımlanmamıştır. Bu çalışmada DEHB tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum NLRP3 İnflamazomu, Caspase-1, IL-1 beta ve IL-18 düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konan 8-12 yaş arası çocuklar (n=40) ile yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer sağlıklı kontroller (n=40) alınmıştır. Araştırmacı tarafından tüm olgulara sosyodemografik bilgi formu ve Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R (WISC-R) uygulanmıştır. Çocuğa, anksiyete ve depresyon değerlendirmesi için Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) verilmiştir. Öğretmene, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite bozukluğu değerlendirmesi için Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) ve Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö) verilmiştir. Ebeveyne, Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM-IV-Ö), Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) ve Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) verilmiştir. Psikometrik değerlendirmenin yapıldığı gün DEHB ve kontrol grubunu oluşturan katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrasında sabah 08.30-10.00 saatleri arası yaklaşık 10 ml venöz kan alınmış, santrifüj edilmiş ve serum/plazma örnekleri ayrılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol grubundakilerin serum IL-18 ortalamasının, hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu elde edildi. IL-1 beta, NLRP3 ve Caspase 1 ortalama değerlerinin hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı.

Sonuç: DEHB hasta grubuna kıyasla kontrol grubundaki yüksek serum IL-18 düzeyleri tespit edilmesi serum IL-18'in DEHB tanılı çocuklarda bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta ve IL-18 düzeyleri ile DEHB arasındaki nedensellik ilişkisi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: NLRP3 inflamazomu, Caspase 1, IL-1 beta ve IL-18 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF NLRP3 INFLAMMASOMA, CASPASE 1, IL-1 BETA, IL-18 BLOOD LEVELS AND ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, ZEYNEP BURCU YILDIZ, DISSERTATION, ISPARTA, 2023

Objective: The specific causes of ADHD are not clearly defined due to its complex heterogeneity. In this study, it was aimed to determine whether serum NLRP3 Inflammasome, Caspase-1, IL-1 beta and IL-18 levels differ between ADHD cases and healthy control groups.

Materials and Methods: Children aged 8-12 years (n=40), who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic for the first time and were diagnosed with ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria, and healthy controls (n=40) who were similar in age and gender to the patient group were included in the study. Sociodemographic information form and Wechsler Intelligence Scale for Children-R (WISC-R) were applied to all cases by the researcher. The child was given the Child Anxiety and Depression Scale (CADS) for the assessment of anxiety and depression. The teacher was given the Conners Teacher Rating Scale (CTRS) and the Turgay-DSM-IV-Based Screening and Rating Scale for Child and Adolescent Conduct Disorders (T-DSM-IV-S) for the assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Parents were given Turgay-DSM-IV-Based Screening and Rating Scale for Conduct Disorders in Children and Adolescents (T- DSM- IV-S), Conners Parent Rating Scale (CPRS), and Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). On the day of psychometric evaluation, approximately 10 ml of venous blood was collected, centrifuged and serum/plasma samples were separated between 08.30 and 10.00 in the morning after 12 hours of fasting from the ADHD and control group participants.

Results: In our study, it was found that the mean serum IL-18 in the control group was statistically significantly higher than those in the patient group. It was determined that the mean values of IL-1 beta, NLRP3 and Caspase 1 did not show a statistically significant difference compared to the patient and control groups.

Conclusion: The detection of high serum IL-18 levels in the control group compared to the ADHD patient group suggests that serum IL-18 may be a marker in children with ADHD. More research is needed to establish a causal relationship between NLRP3 inflammasome, Caspase 1, IL-1 beta and IL-18 levels and ADHD.

Keywords: NLRP3 inflammasome, Caspase 1, IL-1 beta, IL-18, Attention Deficit Hyperactivity Disorder

KAYNAKLAR

1. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: A 4-year longitudinal study. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2013 Aug 7;7(1):1–10.

2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

3. Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An update. Vol. 16, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor & Francis; 2016. p. 145–56.

4. Schans J van der, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Mar 1;74:139–48.

5. 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 May 1;28(5):719–29.

6. Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, Dalsgaard S, Yolken RH, et al. A Nationwide Study in Denmark of the Association between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. JAMA Psychiatry. 2019 Mar 1;76(3):271–9.

7. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. Vol. 15, Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group; 2019. p. 317–28.

8. 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 Mar 1;56(3):234-240.e1.

9. 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 Mar 1;81(5):452–9.

10. Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is there a connection with the immune system? Vol. 28, European Child and Adolescent Psychiatry. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019. p. 601–2.

11. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Vol. 449, Nature. Nature; 2007. p. 819–26.

12. Medzhitov R, Janeway CA. Innate immunity: The virtues of a nonclonal system

of recognition. Vol. 91, Cell. Cell Press; 1997. p. 295–8.

13. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Vol. 454, Nature. Nature Publishing Group; 2008. p. 428–35.

14. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, Su DF, Liu C. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: A review. Vol. 6, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media SA; 2015.

15. Keyel PA. How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1. Vol. 69, Cytokine. Academic Press; 2014. p. 136–45.

16. Öğretim D, Alkin T. Obsesif-kompülsif bozukluk ile NLRP3 inflamazom aktivitesi arasındaki olası ilişkinin araştırılması. acikbilim.yok.gov.tr [Internet]. [cited 2023 Jan 30]; Available from: https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/577791

17. Szabo A, O'Connell KS, Ueland T, Sheikh MA, Agartz I, Andreou D, et al. Increased circulating IL-18 levels in severe mental disorders indicate systemic inflammasome activation. Brain Behav Immun. 2022 Jan 1;99:299–306.

18. Taene A, Khalili-Tanha G, Esmaeili A, Mobasheri L, Kooshkaki O, Jafari S, et al. The Association of Major Depressive Disorder with Activation of NLRP3 Inflammasome, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Capacity. J Mol Neurosci. 2020 Jan 1;70(1):65–70.

19. Cabral MDI, Liu S, Soares N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. Vol. 9, Translational Pediatrics. AME Publications; 2020. p. S104–13.

20. Barkley RA, Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). J Atten Disord. 2012 Nov;16(8):623–30.

21. Alexander Crichton B. MENTAL DERANGEMENT. COMPREHENDING A CONCISE SYSTEM OF THE. :254–90.

22. Palmer ED, Finger S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and "Mental Restlessness" (1798). Child Adolesc Ment Health. 2001 May 1;6(2):66–73.

23. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord. 2010 Dec;2(4):241–55.

24. Kos JM, Richdale AL. The history of attention- deficit/hyperactivity disorder. Aust J Learn Disabil. 2004 Mar;9(1):22–4.

25. CANTWELL DP, BAKER L. Attention Deficit Disorder with and without

Hyperactivity: A Review and Comparison of Matched Groups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1992;31(3):432–8.

26. Bradley C. THE BEHAVIOR OF CHILDREN RECEIVING BENZEDRINE. Am J Psychiatry. 1937 Nov;94(3):577–85.

27. Epstein JN, Loren RE. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: Subtle but important. Vol. 3, Neuropsychiatry. 2013. p. 455–8.

28. Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among US Children and Adolescents, 1997-2016. JAMA Netw Open. 2018 Aug 3;1(4):e181471–e181471.

29. CDC. Data and Statistics About ADHD CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022.

30. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. Vol. 166, European Journal of Pediatrics. Springer; 2007. p. 117–23.

31. Barkley RA, Poillion MJ. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. Behav Disord. 1994 Feb 1;19(2):150–2.

32. Polanczyk G V., Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip. 2015 Mar 1;56(3):345–65.

33. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2015 Jul 13;50(7):1145–52.

34. Güler AS, Scahill L, Jeon S, Taşkın B, Dedeoğlu C, Ünal S, et al. Use of Multiple Informants to Identify Children at High Risk for ADHD in Turkish School-Age Children. J Atten Disord. 2017 May 5;21(9):764–75.

35. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuce D, Karacetın G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). Nord J Psychiatry. 2019 Feb 17;73(2):132–40.

36. Polanczyk G V., Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol. 2014 Apr 1;43(2):434–42.

37. MacDonald B, Pennington BF, Willcutt EG, Dmitrieva J, Samuelsson S, Byrne B, et al. Cross-Country Differences in Parental Reporting of Symptoms of ADHD. J Cross Cult Psychol. 2019 Jun 4;50(6):806–24.

38. Thorell LB, Chistiansen H, Hammar M, Berggren S, Zander E, Bölte S. Standardization and cross-cultural comparisons of the Swedish Conners 3 ® rating scales. Nord J Psychiatry. 2018 Nov 17;72(8):613–20.

39. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? Vol. 54, Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 3–16.

40. Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kuja-Halkola R, Sandin S, et al. Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip. 2017 Mar 1;58(3):231–9.

41. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet. 2008 Dec 5;147(8):1450–60.

42. 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 Jul 1;56(3):413–23.

43. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone S V. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000 Nov 1;39(11):1432–7.

44. Nikolas MA, Burt SA. Genetic and Environmental Influences on ADHD Symptom Dimensions of Inattention and Hyperactivity: A Meta-Analysis. J Abnorm Psychol. 2010;119(1):1–17.

45. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: Substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. J Abnorm Child Psychol. 2007 Dec;35(6):999–1008.

46. Larsson H, Lichtenstein P, Larsson JO. Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Aug;45(8):973–81.

47. Faraone S V, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Vol. 24, Molecular Psychiatry. Nature Publishing Group; 2019. p. 562–75.

48. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? Vol. 97, Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group Ltd; 2012. p. 260–5.

49. Faraone S V., Biederman J, Mennin D, Gershon J, Tsuang MT. A prospective four-year follow-up study of children at risk for ADHD: Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35(11):1449–59.

50. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. Vol. 126, Human Genetics. Hum Genet; 2009. p. 51–90.

51. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 57, Biological Psychiatry. Biol Psychiatry; 2005. p. 1313–23.

52. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. Nat Genet. 2019 Jan 1;51(1):63–75.

53. Mahone EM, Denckla MB. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A historical neuropsychological perspective. Vol. 23, Journal of the International Neuropsychological Society. Cambridge University Press; 2017. p. 916–29.

54. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. Am J Psychiatry. 2019 Apr 24;176(7):531–42.

55. Weyandt L, Swentosky A, Gudmundsdottir BG. Neuroimaging and ADHD: FMRI, PET, DTI findings, and methodological limitations. Dev Neuropsychol. 2013 May 1;38(4):211–25.

56. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, De Rossi P, Sharp W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2013 Oct 15;74(8):599–606.

57. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI sudies. Vol. 169, American Journal of Psychiatry. Am J Psychiatry; 2012. p. 1038–55.

58. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. Vol. 38, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Neurosci Biobehav Rev; 2014. p. 125–34.

59. 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 Feb;125(2):114–26.

60. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. Neuroimage. 2009 Jan 15;44(2):489–501.

61. Jasper HH, Solomon P, Bradley C. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ANALYSES OF BEHAVIOR PROBLEM CHILDREN. Am J Psychiatry. 1938 Apr 1;95(3):641–58.

62. 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. Vol. 279, Psychiatry Research. Elsevier; 2019. p. 331–44.

63. 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. Vol. 69, Biological Psychiatry. Biol Psychiatry; 2011.

64. Sonuga-Barke EJS. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: From common simple deficits to multiple developmental pathways. Vol. 57, Biological Psychiatry. Biol Psychiatry; 2005. p. 1231–8.

65. Cho HS, Baek DJ, Baek SS. Effect of exercise on hyperactivity, impulsivity and dopamine D2 receptor expression in the substantia nigra and striatum of spontaneous hypertensive rats. J Exerc Nutr Biochem. 2014 Dec;18(4):379–84.

66. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention deficit/hyperactivity disorder: A focused overview for children's environmental health researchers. Vol. 118, Environmental Health Perspectives. Environ Health Perspect; 2010. p. 1646–53.

67. Gold MS, Blum K, Oscar-Berman M, Braverman ER. Low dopamine function in attention deficit/hyperactivity disorder: Should genotyping signify early diagnosis in children? Postgrad Med. 2014 Jan 1;126(1):153–77.

68. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. J Neurosci. 2001;21(2).

69. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 57, Biological Psychiatry. Biol Psychiatry; 2005. p. 1410–5.

70. Schmidt LA, Fox NA, Perez-Edgar K, Hu S, Hamer DH. Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. Psychiatr Genet. 2001;11(1):25–9.

71. Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: A neuropsychological perspective. In: Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Pergamon; 2003. p. 583–92.

72. Amara SG, Kuhar MJ. neurotransmitter transporters: Recent progress. Vol. 16, Annual Review of Neuroscience. Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 1993. p. 73–93.

73. Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: Evidence from knock-out mouse lines. J Neurosci. 2002

Jan 15;22(2):389–95.

74. Jenson D, Yang K, Acevedo-Rodriguez A, Levine A, Broussard JI, Tang J, et al. Dopamine and norepinephrine receptors participate in methylphenidate enhancement of in vivo hippocampal synaptic plasticity. Neuropharmacology. 2015;90:23–32.

75. Somkuwar SS, Kantak KM, Dwoskin LP. Effect of methylphenidate treatment during adolescence on norepinephrine transporter function in orbitofrontal cortex in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. J Neurosci Methods. 2015 Aug 30;252:55–63.

76. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. Neuropharmacology. 2006 May;50(6):755–60.

77. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in Children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: A systematic review and meta-analysi. Vol. 60, Canadian Journal of Psychiatry. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2015. p. 42–51.

78. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. Vol. 19, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 1–8.

79. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. Curr Psychiatry Rep. 2011 Oct 16;13(5):333–44.

80. Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: A prospective study. Vol. 131, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2013. p. 637–44.

81. Pingault JB, Viding E, Galéra C, Greven CU, Zheng Y, Plomin R, et al. Genetic and environmental influences on the developmental course of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from childhood to adolescence. JAMA Psychiatry. 2015 Jul 1;72(7):651–8.

82. Caye A, Spadini A V., Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CHD, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. Vol. 25, European Child and Adolescent Psychiatry. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2016. p. 1151–9.

83. Roy A, Hechtman L, Roy A, Arnold LE, Sibley MH, Molina BSG, et al.

Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016 Nov 1;55(11):937-944.e4.

84. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjölander A, Serlachius E, Fazel S, et al. Medication for Attention Deficit–Hyperactivity Disorder and Criminality. N Engl J Med. 2012 Nov 22;367(21):2006–14.

85. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse N, Franke B, Roeyers H, Oades RD, et al. Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A 4-year follow-up study. Addiction. 2013 Aug;108(8):1503–11.

86. Steinhausen HC, Nøvik TS, Baldursson G, Curatolo P, Lorenzo MJ, Rodrigues Pereira R, et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006;15(SUPPL. 1).

87. Masi L. ADHD and Comorbid Disorders in Childhood Psychiatric Problems, Medical Problems, Learning Disorders and Developmental Coordination Disorder. Clin Psychiatry. 2015;1(1).

88. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017 Dec 1;26(12):1443–57.

89. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord. 2015 Mar 1;7(1):27–38.

90. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. J Atten Disord. 2020 Jul 1;24(9):1237–45.

91. Hergüner S, Hergüner A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde eşlik eden psikiyatrik bozukluklar. Noropsikiyatri Ars. 2012;49(2):114–8.

92. Inci SB, Ipci M, Akyol Ardıç U, Ercan ES. Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey. J Atten Disord. 2019 Sep 1;23(11):1356–67.

93. Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, Ohta T. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2003 Oct 1;57(5):457–63.

94. Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35(3):319–24.

95. Mukaddes NM. Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. In: Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. Nobel Tıp Kitapevi; 2015. p. 1–15.

96. Harada Y, Yamazaki T, Saitoh K. Psychosocial problems in attention-deficit hyperactivity disorder with oppositional defiant disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2002;56(4):365–9.

97. Villodas MT, Pfiffner LJ, Mcburnett K. Prevention of serious conduct problems in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. Vol. 12, Expert Review of Neurotherapeutics. NIH Public Access; 2012. p. 1253–63.

98. Bowen R, Chavira DA, Bailey K, Stein MT, Stein MB. Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. Psychiatry Res. 2008 Jan 15;157(1–3):201–9.

99. Sciberras E, Lycett K, Efron D, Mensah F, Gerner B, Hiscock H. Anxiety in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Pediatrics. 2014;133(5):801–8.

100. Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 2, ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders. Atten Defic Hyperact Disord; 2010. p. 267–89.

101. Daviss WB. A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: Etiology, phenomenology, and treatment. Vol. 18, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Mary Ann Liebert, Inc.; 2008. p. 565–71.

102. ALTAY MA. Özgül Öğrenme Bozukluğunda Eştanılar (Komorbidite). Türkiye Klin Çocuk Psikiyatr - Özel Konular. 2021;7(2):25–8.

103. 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. 2021 Apr 1;25(6):874–84.

104. . Copyright Notice and Permitted Uses of the Guidelines. 2018 [cited 2023 Feb 3]; Available from: www.caddra.ca

105. by Russell Barkley EA. Sample Chapter: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Fourth Edition: A Handbook for Diagnosis and Treatment. 4th ed. Guilford; 2015.

106. Levent K. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2008;147–52.

107. Leung AKC, Lemay JF. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An Update. Vol. 20, Advances in Therapy. Adv Ther; 2003. p. 305–18.

108. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. Vol. 140, Cell. Cell; 2010. p. 805–20.

109. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: A

caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. Vol. 10, Nature Immunology. Nature Publishing Group; 2009. p. 241–7.

110. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. Vol. 157, Cell. Cell Press; 2014. p. 1013–22.

111. Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. Vol. 213, Journal of Cell Biology. The Rockefeller University Press; 2016. p. 617–29.

112. Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, Datta P, Miller B, Jankowski W, et al. The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. Cell Death Differ. 2007 Jun 29;14(9):1590–604.

113. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, Brown M, Merriam S, Al-Garawi A, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-κB. J Biol Chem. 2002 Mar 29;277(13):11570–5.

114. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β. Mol Cell. 2002 Aug 1;10(2):417–26.

115. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. Vol. 227, Immunological Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 106–28.

116. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Vol. 27, Annual Review of Immunology. Annual Reviews; 2009. p. 519–50.

117. Vajjhala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. J Biol Chem. 2012 Dec 7;287(50):41732–43.

118. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, Willingham SB, Ye Z, Zimmermann AG, et al. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 8;104(19):8041–6.

119. Franchi L, Eigenbrod T, Núñez G. Cutting Edge: TNF-α Mediates Sensitization to ATP and Silica via the NLRP3 Inflammasome in the Absence of Microbial Stimulation. J Immunol. 2009 Jul 15;183(2):792–6.

120. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. Cutting Edge: NF-κB Activating Pattern Recognition and Cytokine Receptors License NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating NLRP3 Expression. J Immunol. 2009 Jul 15;183(2):787–91.

121. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. Vol. 140, Cell. Elsevier B.V.; 2010. p. 821–32.

122. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. Vol. 41, Trends in Biochemical Sciences. NIH Public Access; 2016. p. 1012–21.

123. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019. p. 3328.

124. Harrison OJ, Srinivasan N, Pott J, Schiering C, Krausgruber T, Ilott NE, et al. Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3+ Treg cell function in the intestine. Mucosal Immunol. 2015 Mar 4;8(6):1226–36.

125. Kim NH, Kim HK, Lee JH, Jo S Il, Won HM, Lee GS, et al. Juglone Suppresses LPS-induced Inflammatory Responses and NLRP3 Activation in Macrophages. Molecules. 2020 Jul 1;25(13).

126. Meltzer A, Van De Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. Vol. 42, Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group; 2017. p. 284–98.

127. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers. Am J Psychiatry. 2006 Mar 1;163(3):521–8.

128. Hong Lee S, Byrne EM, Hultman CM, Kähler A, Vinkhuyzen AAE, Ripke S, et al. New data and an old puzzle: The negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. Int J Epidemiol. 2015 Oct 1;44(5):1706–21.

129. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. Vol. 17, Nature Reviews Neuroscience. Nature Publishing Group; 2016. p. 497–511.

130. Careaga M, Rogers S, Hansen RL, Amaral DG, Van de Water J, Ashwood P. Immune Endophenotypes in Children With Autism Spectrum Disorder. Biol Psychiatry. 2017 Mar 1;81(5):434–41.

131. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. In: Molecular Psychiatry. Nature Publishing Group; 2016. p. 1696–709.

132. Rout UK, Mungan NK, Dhossche DM. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012 Mar 10;21(3):141–7.

133. Wang Q, Yang C, Gelernter J, Zhao H. Pervasive pleiotropy between psychiatric disorders and immune disorders revealed by integrative analysis of multiple GWAS. Hum Genet. 2015 Sep 4;134(11–12):1195–209.

134. Instanes JT, Klungsøyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. J Atten Disord. 2018 Feb 1;22(3):203–28.

135. 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 Mar 1;56(3):234-240.e1.

136. 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. 2017 Feb 11;21(3):219–27.

137. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. J Pediatr. 2017 May 1;184:87-93.e1.

138. 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 Mar 1;81(5):452–9.

139. O'Shea TM, Joseph RM, Kuban KCK, 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):781–7.

140. DONFRANCESCO R, NATIVIO P, BORRELLI E, GIUA E, ANDRIOLA E, VILLA MP, et al. Serum cytokines in pediatric neuropsychiatric syndromes: Focus on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Minerva Pediatr. 2021 Oct 1;73(5):398–404.

141. Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: What does current knowledge tell US? A systematic review. Vol. 8, Frontiers in Psychiatry. Front Psychiatry; 2017.

142. Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). J Child Neurol. 2019 Feb 1;34(2):61–7.

143. Feng B, Jin H, Xiang H, Li B, Zheng X, Chen R, et al. Association of pediatric allergic rhinitis with the ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Rhinol Allergy. 2017 May 1;31(3):161–7.

144. 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 Mar 31;17(1).

145. Verlaet AAJ, Noriega DB, Hermans N, Savelkoul HFJ. Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. Vol. 23, European Child and Adolescent Psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry; 2014. p. 519–29.

146. Corona JC. Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 9, Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020. p. 1–17.

147. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. Vol. 182, Pharmacology Biochemistry and Behavior. Pharmacol Biochem Behav; 2019. p. 22–34.

148. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. An inflammation-centric view of neurological disease: Beyond the neuron. Vol. 12, Frontiers in Cellular Neuroscience. Front Cell Neurosci; 2018.

149. Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. Vol. 11, Frontiers in Cellular Neuroscience. Front Cell Neurosci; 2017.

150. Song Y, Lu M, Yuan H, Chen T, Han X. Mast cell-mediated neuroinflammation may have a role in attention deficit hyperactivity disorder (Review). Exp Ther Med. 2020 May 25;20(2):714–26.

151. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. Vol. 9, Frontiers in Neuroscience. Front Neurosci; 2015.

152. 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. 2020 Sep 1;24(11):1497–502.

153. Salem HA, Elsherbiny N, Alzahrani S, Alshareef HM, Abd Elmageed ZY, Ajwah SM, et al. Neuroprotective Effect of Morin Hydrate against Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Induced by MSG and/or Protein Malnutrition in Rat Pups: Effect on Oxidative/Monoamines/Inflammatory Balance and Apoptosis. Pharmaceuticals. 2022 Aug 17;15(8):1012.

154. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. Vol. 332, Journal of Neuroimmunology. J Neuroimmunol; 2019. p. 16–30.

155. Sharif O, Bolshakov VN, Raines S, Newham P, Perkins ND. Transcriptional profiling of the LPS induced NF-κB response in macrophages. BMC Immunol. 2007;8.

156. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of action, role in

disease, and therapeutics. Vol. 21, Nature Medicine. Nat Med; 2015. p. 677–87.

157. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. Vol. 140, Cell. Cell; 2010. p. 821–32.

158. Song L, Pei L, Yao S, Wu Y, Shang Y. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. Vol. 11, Frontiers in Cellular Neuroscience. Front Cell Neurosci; 2017.

159. Cheon SY, Kim J, Kim SY, Kim EJ, Koo BN. Inflammasome and cognitive symptoms in human diseases: Biological evidence from experimental research. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.

160. Abu-Elfotuh K, Abdel-Sattar SA, Abbas AN, Mahran YF, Alshanwani AR, Hamdan AME, et al. The protective effect of thymoquinone or/and thymol against monosodium glutamate-induced attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-like behavior in rats: Modulation of Nrf2/HO-1, TLR4/NF-κB/NLRP3/caspase-1 and Wnt/β-Catenin signaling pathways in rat. Biomed Pharmacother. 2022 Nov 1;155:113799.

161. Kaner S, Büyüköztürk Ş, Işeri E. Conners anababa dereceleme ölçeği-yenilenmiş kisa: Türkiye stardardizasyon çalişmasi. Noropsikiyatri Ars. 2013;50(2):100–9.

162. DEREBOY Ç, ŞENER Ş, DEREBOY İF, SERTCAN Y. Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması-2 : Dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım alt-ölçeklerinin uyarlanmasına doğru. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg. 1997;4(1):10–8.

163. Ebesutani C, Bernstein A, Nakamura BJ, Chorpita BF, Weisz JR. A psychometric analysis of the revised child anxiety and depression scale-parent version in a clinical sample. J Abnorm Child Psychol. 2010 Feb;38(2):249–60.

164. Gormez V, Kilincaslan A, Ebesutani C, Orengul AC, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric Properties of the Parent Version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a Clinical Sample of Turkish Children and Adolescents. Child Psychiatry Hum Dev. 2017 Dec 1;48(6):922–33.

165. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(11):1337–45.

166. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ NİN (GGA) TÜRKÇE UYARLAMASININ PSİKOMETRİK Ö ZELLİK LERİ. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg. 2008;(15):65–74.

167. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Development of A Test Battery for the Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg / Turkish J Child Adolesc

Ment Heal. 2001;8(3):132–44.

168. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği | TOAD. Ankara Türk Psikologlar Derneği. 1995;

169. Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, et al. Activation of interferon-γ inducing factor mediated by interleukin-1β converting enzyme. Science (80-). 1997 Jan 10;275(5297):206–9.

170. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: Guardians of the body. Vol. 27, Annual Review of Immunology. Annu Rev Immunol; 2009. p. 229–65.

171. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. Vol. 281, Immunological Reviews. Immunol Rev; 2018. p. 138–53.

172. Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. Brain Behav Immun. 2015 Jan 1;43:205–13.

173. Xiu MH, Chen DC, Wang D, Zhang K, Dong AL, Tang W, et al. Elevated interleukin-18 serum levels in chronic schizophrenia: Association with psychopathology. J Psychiatr Res. 2012 Aug 1;46(8):1093–8.

174. Tanaka KF, Shintani F, Fujii Y, Yagi G, Asai M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. Psychiatry Res. 2000 Sep 25;96(1):75–80.

175. Syed AAS, He L, Shi Y, Mahmood S. Elevated levels of IL-18 associated with schizophrenia and first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Early Interv Psychiatry. 2021 Aug 1;15(4):896–905.

176. Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. J Affect Disord. 2015 Aug 15;182:106–14.

177. Du X, Zou S, Yue Y, Fang X, Wu Y, Wu S, et al. Peripheral Interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: a resting-state fMRI study. BMC Psychiatry. 2022 Dec 1;22(1).

178. Fan N, Luo Y, Ou Y, He H. Altered serum levels of TNF-α, IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. Hum Psychopharmacol. 2017 Jul 1;32(4):e2588.

179. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2019.

180. Zhang XY, Tang W, Xiu MH, Chen DC, Yang F De, Tan YL, et al. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naïve schizophrenia versus healthy controls. Brain Behav Immun. 2013 Aug 1;32:105–11.

181. Arslan FC, Tiryaki A, Özkorumak E, Aral G, Sarioğlu O, Ince I, et al. The relationship of interleukin-18 and interleukin-6 levels with cognitive functions in Bipolar Disorder. Turk Psikiyatr Derg. 2017;28(2).

182. Mori I, Hossain MJ, Takeda K, Okamura H, Imai Y, Kohsaka S, et al. Impaired microglial activation in the brain of IL-18-gene-disrupted mice after neurovirulent influenza A virus infection. Virology. 2001 Aug 15;287(1):163–70.

183. Alboni S, Cervia D, Sugama S, Conti B. Interleukin 18 in the CNS. Vol. 7, Journal of Neuroinflammation. BioMed Central; 2010. p. 1–12.

184. Cerretti DP, Kozlosky CJ, Mosley B, Nelson N, Van Ness K, Greenstreet TA, et al. Molecular cloning of the interleukin-1β converting enzyme. Science (80-). 1992;256(5053):97–100.

185. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. Vol. 10, Journal of Neuroinflammation. BioMed Central; 2013. p. 43.

186. Ryan SM, O'Keeffe GW, O'Connor C, Keeshan K, Nolan YM. Negative regulation of TLX by IL-1β correlates with an inhibition of adult hippocampal neural precursor cell proliferation. Brain Behav Immun. 2013 Oct;33:7–13.

187. Soiampornkul R, Tong L, Thangnipon W, Balazs R, Cotman CW. Interleukin-1β interferes with signal transduction induced by neurotrophin-3 in cortical neurons. Brain Res. 2008 Jan 10;1188(1):189–97.

188. Tong L, Balazs R, Soiampornkul R, Thangnipon W, Cotman CW. Interleukin-1β impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. Neurobiol Aging. 2008 Sep;29(9):1380–93.

189. Lu K, Cho CL, Liang CL, Chen S Der, Liliang PC, Wang SY, et al. Inhibition of the MEK/ERK pathway reduces microglial activation and interleukin-1-beta expression in spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Apr;133(4):934–41.

190. Pineau I, Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: Multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. J Comp Neurol. 2007 Jan 10;500(2):267–85.

191. Hendrix S, Peters EMJ. Neuronal plasticity and neuroregeneration in the skin - The role of inflammation. Vol. 184, Journal of Neuroimmunology. J Neuroimmunol; 2007. p. 113–26.

192. Smorodchenko A, Wuerfel J, Pohl EE, Vogt J, Tysiak E, Glumm R, et al. CNS-irrelevant T-cells enter the brain, cause blood-brain barrier disruption but no glial pathology. Eur J Neurosci. 2007 Sep;26(6):1387–98.

193. Ma L, Li X wei, Zhang S jun, Yang F, Zhu G min, Yuan X bing, et al.

Interleukin-1 beta guides the migration of cortical neurons. J Neuroinflammation. 2014 Jun 21;11.

194. Gougeon PY, Lourenssen S, Han TY, Nair DG, Ropeleski MJ, Blennerhassett MG. The pro-inflammatory cytokines IL-1β and TNFα are neurotrophic for enteric neurons. J Neurosci. 2013 Feb 20;33(8):3339–51.

195. Dziegielewska KM, Møller JE, Potter AM, Ek J, Lane MA, Saunders NR. Acute-phase cytokines IL-1β and TNF-α in brain development. Cell Tissue Res. 2000 Mar;299(3):335–45.

196. Giulian D, Young DG, Woodward J, Brown DC, Lachman LB. Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain. J Neurosci. 1988;8(2):709–14.

197. Dubovický M. Neurobehavioral manifestations of developmental impairment of the brain. Vol. 3, Interdisciplinary Toxicology. Interdiscip Toxicol; 2010. p. 59–67.

198. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. Vol. 5, Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2005. p. 629–40.

199. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KCK, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. J Pediatr. 2012;160(3).

200. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. Vol. 11, Translational Psychiatry. Nature Publishing Group; 2021.

201. Koç S, Güler EM, Derin S, Gültekin F, Aktaş S. Oxidative and Inflammatory Parameters in Children and Adolescents With ADHD. J Atten Disord. 2023 Mar 6;10870547231159908.

202. Dursun S, Demirci E, Kilic E, Ozmen S. A different view on the etiopathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder from an inflammation perspective. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2021 Feb 1;19(1):145–54.

203. İleri Akbaş B, Bilgic A, İbrahim Kılınç. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk Ve Ergenlerde Periferik Sitokin Düzeyleri. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2019.

204. Song X, Fan X, Li X, Zhang W, Gao J, Zhao J, et al. Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2014 Jan 14;231(2):319–25.

205. Barak V, Nisman B, Roisman I, Barak Y, Levine J. Changes in interleukin-1 β and soluble interleukin-2 receptor levels in csf and serum of schizophrenic patients. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1995;6(1):61–70.

206. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. Vol. 14, Current Psychiatry Reports. Curr Psychiatry Rep; 2012. p. 220–8.

207. Saad K, Abdallah AEM, Abdel-Rahman AA, Al-Atram AA, Abdel-Raheem YF, Gad EF, et al. Polymorphism of interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist genes in children with autism spectrum disorders. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2020 Dec 20;103.

208. Tsao CW, Lin YS, Chen CC, Bai CH, Wu SR. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2006 Jul;30(5):899–905.

209. Das R, Emon MPZ, Shahriar M, Nahar Z, Islam SMA, Bhuiyan MA, et al. Higher levels of serum IL-1β and TNF-α are associated with an increased probability of major depressive disorder. Psychiatry Res. 2021 Jan 1;295.

210. Ascoli BM, Géa LP, Colombo R, Barbé-Tuana FM, Kapczinski F, Rosa AR. The role of macrophage polarization on bipolar disorder: Identifying new therapeutic targets. Vol. 50, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 618–30.

211. Shaftel SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, Miller JNH, Johnson RE, O'Banion MK. Sustained hippocampal IL-1β overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. J Clin Invest. 2007 Jun 6;117(6):1595–604.

212. Shaftel SS, Griffin WST, Kerry KM. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: An evolving perspective. Vol. 5, Journal of Neuroinflammation. J Neuroinflammation; 2008.

213. Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. Caspase: Pharmacological manipulation of cell death. Vol. 115, Journal of Clinical Investigation. J Clin Invest; 2005. p. 2665–72.

214. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β. Mol Cell. 2002;10(2):417–26.

215. Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. Vol. 30, Journal of Clinical Immunology. Springer; 2010. p. 628–31.

216. Song L, Pei L, Yao S, Wu Y, Shang Y. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. Vol. 11, Frontiers in Cellular Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2017. p. 63.

217. Cheon SY, Kim J, Kim SY, Kim EJ, Koo BN. Inflammasome and cognitive symptoms in human diseases: Biological evidence from experimental research. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020. p. 1103.

218. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. Vol. 332, Journal of Neuroimmunology. Elsevier; 2019. p. 16–30.

219. Sharif O, Bolshakov VN, Raines S, Newham P, Perkins ND. Transcriptional profiling of the LPS induced NF-κB response in macrophages. BMC Immunol. 2007 Jan 12;8(1):1–17.

220. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Vol. 21, Nature Medicine. Nature Publishing Group; 2015. p. 677–87.

221. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: Master switches of inflammation. Vol. 14, Cell Death and Differentiation. Nature Publishing Group; 2007. p. 10–22.

222. Yang F, Zhu W, Cai X, Zhang W, Yu Z, Li X, et al. Minocycline alleviates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in monosodium glutamate-induced depressive rats. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Jun 4;526(3):553–9.

223. Falalyeyeva TM, Leschenko IV, Beregova TV, Lazarenko LM, Savchuk OM, Sichel LM, et al. Probiotic strains of lactobacilli and bifidobacteria alter pro- and anti-inflammatory cytokines production in rats with monosodium glutamate-induced obesity. Fiziol Zh. 2017 Feb 10;63(1):17–25.

224. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. Vol. 182, Pharmacology Biochemistry and Behavior. Elsevier; 2019. p. 22–34.

225. Corona JC. Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 9, Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020. p. 1–17.

226. Ranjan K, Pathak C. FADD regulates NF-κB activation and promotes ubiquitination of cFLIP L to induce apoptosis. Sci Rep. 2016 Mar 14;6.

227. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. Brain Behav Immun. 2013 Jul 1;31:105–14.

228. Lei Y, Chen CJ, Yan XX, Li Z, Deng XH. Early-life lipopolysaccharide exposure potentiates forebrain expression of NLRP3 inflammasome proteins and anxiety-like behavior in adolescent rats. Brain Res. 2017 Sep 15;1671:43–54.

229. Ozdamar Unal G, Hekimler Ozturk K, Inci HE. Increased NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with schizophrenia: a case-control study. Int J Psychiatry Clin Pract. 2022;

230. Scaini G, Barichello T, Fries GR, Kennon EA, Andrews T, Nix BR, et al. TSPO upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome activation. Neuropsychopharmacology. 2019 Dec 11;44(7):1291–9.

231. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun. 2014 Feb 1;36:111–7.

232. Tetik M, Direk N, Uzgan BÖ, Aykaç C, Ekinci B, Yaraş T, et al. Periferik Kan Hücrelerindeki NLRP3 İnflamazom Bileşenlerinin Seviyeleri ile Obsesif Kompulsif Bozukluk Arasındaki İlişkiler Associations Between Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components and Obsessive Compulsive Disorder. ARAŞTIRMA Makal Arch Neuropsychiatry [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 21];60:28–36. Available from: https://doi.org/10.29399/npa.28127

233. Cho MH, Cho K, Kang HJ, Jeon EY, Kim HS, Kwon HJ, et al. Autophagy in microglia degrades extracellular β-amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome. Autophagy. 2014 Oct 1;10(10):1761–75.

234. Lu M, Sun XL, Qiao C, Liu Y, Ding JH, Hu G. Uncoupling protein 2 deficiency aggravates astrocytic endoplasmic reticulum stress and nod-like receptor protein 3 inflammasome activation. Neurobiol Aging. 2014 Feb 1;35(2):421–30.