

Araştırma / Original article**DEHB inflamasyonla ilişkili bir bozukluk olabilir mi?****Nagihan CEVHER BİNİCİ,¹ Ayşe KUTLU¹****ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda sağlıklı yaşlılarına göre, sistemik inflamasyonun yeni biyobelirteçleri olan nötrofil/lenfosit (NLO) ve trombosit/lenfosit oranlarını (TLO) değerlendirilerek DEHB'nin artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. **Yöntem:** Bu çalışmada, DSM-IV tanı ölçütlerine göre yeni DEHB tanısı konan 6-11 yaşları arasındaki 65 çocuk hasta grubunu, psikiyatrik veya fiziksel hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyetleri benzer 65 çocuk sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Gruplar, normal zihinsel kapasiteye sahip, bilinen akut veya kronik tıbbi ve/veya inflamatuvar hastalığı olmayan, eş zamanlı herhangi bir ilaç kullanmayan toplam 130 çocuk içermektedir. Tam kan sayımı ölçümü 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde yapılmış, NLO ve TLO mutlak hücre sayıları kullanılarak hesaplanmıştır. **Bulgular:** Sağlıklı kontrol ve DEHB grupları arasında NLO, TLO ve diğer tam kan parametreleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Olgu grubunda yüksek bulunan ortalama trombosit hacmi değerleri, eş tanı ve beden kitle indeksi değerleri kofaktör alınarak yapılan analiz sonucunda sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. **Sonuç:** DEHB ve sağlıklı kontrol grubunda benzer bulunan NLO ve TLO değerleri hastalığın etiyolojisinde artmış inflamatuvar yanıtın rol aldığı varsayımını desteklememektedir. DEHB'nin gerek klinik görünümü, gerekse etiyopatogenezindeki heterojenite dikkate alınırsa, bu alanda daha geniş sistematik izleme çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2019; 20(3):313-320)

Anahtar sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, inflamasyon, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı

Is ADHD an inflammation-related disorder?**ABSTRACT**

Objective: The current study investigated whether attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) was associated with increased inflammatory response by assessing neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/ lymphocyte ratios (PLR) which are new biomarkers of systemic inflammation in children with ADHD compared to healthy controls. **Methods:** In this study, 65 children in the ages of 6-11 years who were diagnosed with newly ADHD according to DSM-IV diagnostic criteria were included in the case group, whereas 65 healthy children without any psychiatric or physical disorder in the similar age and gender were included as the control group. The study group included 130 children with normal mental capacity, without known acute or chronic medical and/or inflammatory disease, and no concurrent drug use. Complete blood count analyses were made in the morning after 12 hour fasting, NLR and PLR were calculated using the absolute cell counts. **Results:** There was statistically significant difference in NLR, PLR and other complete blood count parameters between ADHD and healthy control groups. Higher MPV values detected in the case group were normalized after adjusting for comorbidity and body mass index values. **Conclusion:** Similar NLO and TLO values in the ADHD and healthy control groups do not support the hypothesis of increased inflammatory response involvement in the etiology of the disease. However, considering the heterogeneity about

¹ Uzm. Dr., İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Nagihan CEVHER BİNİCİ, İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No.11, Poliklinikler Binası/Psikiyatri 35220 Alsancak-Konak/İzmir, Türkiye

E-mail: ncevher@gmail.com

Geliş tarihi: 22.08.2018, **Kabul tarihi:** September, 22nd 2018, **doi:** 10.5455/apd.5132

ADHD's clinical presentation and etiopathogenesis, it is clear that wide systematic follow up studies are needed in this area. (Anatolian Journal of Psychiatry 2019; 20(3):313-320)

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, inflammation, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), kişinin gelişimsel düzeyi ile uyumsuz dikkat sorunları, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, çocukluk çağıının en sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biridir.¹ DEHB, dünyadaki çocukların %3-5'ini etkileyen, karmaşık etiyojiye sahip bir psikiyatrik bozukluktur.²

DEHB en çok araştırılan çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarından biri olmasına rağmen, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.³ Son yıllarda hastalığın altta yatan nörobiyolojisinde inflamatuvar ve anti-inflamatuvar düzenekler arasındaki dengenin bozulmasının rol aldığı ileri sürülmüştür.³

Beynin sanılanın aksine immunolojik olarak ayrıcalıklı bir bölge olmadığı, sinir sistemi ve immun sistemin yaşamın erken dönemlerinden itibaren çift yönlü karmaşık bir etkileşim içinde olduğunun belirlenmesiyle birlikte,⁴ bu etkileşimin nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü araştırılmaya başlanmıştır. İmmun sistem, nörogenez, nöronal göç, farklılaşma, sinaps oluşumu ve plastisite üzerindeki etkileriyle sadece sağlıklı beyin gelişimi için gerekli olmakla kalmayıp⁴ aynı zamanda öğrenme, dikkat ve belleği düzenleme yetisi nedeniyle normal beyin işlevleri için de kritik bir öneme sahiptir.⁵ Normal beyin gelişimi ve işlevlerindeki bu önemli rolleri göz önüne bulundurulduğunda, immun sistemde ortaya çıkan dengesizliklerin beyin gelişiminde yapısal ve/veya işlevsel değişimlere neden olarak DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasında etkin olabileceği düşünülmektedir.

DEHB'nin patofizyolojisinde immun sistemin rolünü araştıran az sayıda çalışma çelişkili sonuçlar vermiştir. Birbirinden farklı inflamatuvar değişkenlerin değerlendirilmesi bu küçük örneklemli araştırmalardan elde edilen verileri yorumlamayı zorlaştırmaktadır. DEHB'li çocuklarda neopterin⁶ ve adenoazin deminaz⁷ gibi hücrel bağışıklık göstergelerinin yükselmesi, serumda artmış IL-6, IL-10⁸ ve inflamasyonla ilişkili proteinlerden olan hücrelerarası adezyon molekülleri-1 ve 2 (ICAM-1/ICAM-2) düzeyleri,⁹ anti-Purkinje hücre antikorları,⁸ anti-bazal gangliyon antikorları¹⁰ ve dopamin taşıyıcı proteine karşı oluşmuş otoantikorların¹¹ varlığı artmış inflamatuvar yanıtı destekleyen bulgulardır. Öte yandan

sağlıklı çocuklarda benzer düzeyde saptanan serum proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri ve sitokin ilişkili nörotropin düzeyleri bu varsayımı desteklememektedir.^{12,13} Literatür, hastalığın altta yatan patofizyolojisinde inflamasyona ilişkin kanıtlar sunsa da, bu alanda net bir yorum yapmak için yeterli değildir.

Inflamatuvar değişkenlerin düzeylerini belirlemek immünassay gibi kompleks işlemleri gerektirmesi ve bu işlemlerin yüksek maliyetli olması nedeniyle oldukça güçtür ve araştırmaların yapılabilirliğini sınırlamaktadır. Diğer yandan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO), sistemik inflamatuvar yanıtın yeni, basit ve ucuz belirteçleridir.^{14,15} Nötrofiller, doğal bağışıklığın ilk savunma hücreleridir ve temel görevleri fagositoz ve apoptozdur. Lenfositler bağışıklığın düzenleyici ve koruyucu kısmını temsil eder.¹⁶ NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve bağışıklık sisteminin iki farklı, ancak tamamlayıcı parçasını temsil eder. Bir oranı ifade etmeleri nedeniyle bu iki belirtecin karıştırıcı etkenlerden etkilenme düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir.¹⁷ Diğer inflamatuvar belirteçlerden daha güvenilir olmaları, kolay ve ucuz olmaları nedeniyle NLO ve TLO giderek daha fazla araştırmada kullanılmaya başlanmıştır.

Birçok nöropsikiyatrik hastalıkta inflamasyonun değerlendirmek için NLO ve TLO kullanılmış ve Alzehemir hastalığı,¹⁸ şizofreni,¹⁹ depresyon²⁰ ve bipolar bozukluk²¹ gibi hastalıklarda özellikle NLO'nun anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. Biz bu çalışmada DEHB'li çocuklarda NLO ve TLO değerleriyle, sağlıklı çocuklardaki oranları karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışmanın hasta örneklemini Ocak 2016-Haziran 2016 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ilk kez başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konan, 6-11 yaşları arasındaki 65 çocuk oluşturmuştur. DEHB tanısı, anne-baba ve çocukla yapılan klinik görüşmeyle beraber, anne-babanın ve öğretmenin doldurduğu Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı

Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ile öğretmenlerin doldurduğu 6-18 Yaş Grubu Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği Öğretmen Formları değerlendirilerek konulmuştur. Eşlik eden olası psikiyatrik bozukluklar Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇGDBŞÖ-ŞY uygulanarak taranmıştır. DEHB tanısını koyma süreci iki araştırmacı tarafından klinik ön değerlendirme görüşmesi, klinik değerlendirme ölçekleri ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi kullanılarak tamamlanmıştır. Hastalığa eşlik eden karışık olma karışık gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB) ve özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) tanıları incelenirken, diğer tüm psikiyatrik tanımlar dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunu, sağlam çocuk polikliniğine başvuran herhangi bir bedensel hastalığı olmayan ve yapılan ÇGDBŞÖ-ŞY görüşmesiyle psikiyatrik bozukluk saptanmayan, yaş ve cinsiyetleri bire bir eşleşmiş 65 çocuk oluşturmuştur. Araştırmaya alınan tüm çocukların zihinsel kapasiteleri WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Yeniden Gözden Geçirilmiş Formu) ile belirlenmiştir.

Araştırmaya alınan tüm çocuklar için dışlama ölçütleri aşağıda belirtildiği şekilde uygulanmıştır: i) Zeka geriliği ($IQ \leq 70$), ii) Obezite (beden kitle indeksi-BKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$), iii) Akut veya kronik tıbbi veya inflamatuvar hastalık varlığı, iv) Psikotrop ilaç kullanımı, v) Eş zamanlı herhangi bir ilaç kullanımı, vi) Anormal vital bulgu varlığı (örneğin, ateş), vii) Anormal tam kan sayımı sonuçları (örneğin, anemi, lökopeni). Araştırma Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Kan alımı öncesi tüm katılımcıların fiziksel muayeneleri ve vital bulgu ölçümü yapılarak inflamatuvar hastalık varlığı yeniden değerlendirilmiştir. Kan alımı, 12 saatlik açlık sonrası sabah 09:00-11:00 saatleri arasında yapılmıştır.

Veri toplama araçları

Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği): Bu ölçek Turgay tarafından DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir. Ölçek dikkatsizliği sorgulayan dokuz madde, aşırı hareketliliği sorgulayan altı madde, dürtüsellliği sorgulayan üç madde, karşı gelme bozukluğunu sorgulayan sekiz madde ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 maddeden oluşmaktadır. Türk toplumuna uyarlanması, geçerlilik ve güven-

nirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²²

6-18 Yaş Grubu Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği (Öğretmen Bilgi Formu, Teacher Report Form-TRF/6-18): 6-18 yaş grubu öğrencilerin okula uyumunu ve sorun davranışlarını öğretmenlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda standart bir biçimde değerlendirilebilmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu ölçek duygusal ve davranışsal sorunları inceleyen maddeler içerir. Ölçek, okul ve öğrenci ile ilgili temel bilgilerin yanı sıra uyum işlevlerine yönelik bilgi sağlamaktadır. Öğretmen Bilgi Formu Achenbach tarafından geliştirilmiş olup Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²³

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDSG-ŞY-T): Yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olan ÇDSG-ŞY, Kauffman ve arkadaşları²⁴ tarafından DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 6-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerde ruhsal bozuklukları taramak amacıyla geliştirilmiştir. ÇDSG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanmakta ve sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılmaktadır. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa, klinisyen kendi klinik yargısını kullanarak karar vermektedir. Görüşme formunun Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁵

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18 kullanılarak yapıldı. Tüm tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca ve sayı/yüzde şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde Student's t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağlıklı kontrol ve DEHB grubunda, NLO, TLO ve OTH değerlendirilirken, çok değişkenli analiz karşılaştırılmasında kovaryans analizi ANCOVA uygulanmış ve BKİ ile eş tanı varlığı karıştırıcı etken olarak alınmıştır. Tüm değişkenler normal dağılıma uygun hale getirildikten sonra ANCOVA uygulanmıştır. Tip 1 hata oranını azaltmak için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Değişkenler %95 güven aralığında incelenmiş olup $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmamız 25'i kız (%38.4), 40'ı (%61.5) erkek 65 DEHB'li çocuk ve yaş, cinsiyet açısından bire bir eşleştirilen 65 sağlıklı çocuk ile yapılmıştır. Araştırmamızdaki tüm olguların yaş ortalaması 7.81±1.39 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda BKİ 21.02±1.11, kontrol grubunda 21.15±1.19 olarak belirlenmiştir (t=-0.62,

p=0.540).

Hasta grubunda alt tip dağılımı dikkat eksikliği baskın tip 17 (%26.1), hiperaktivite/dürtüsellik baskın tip bir (1.6%), birleşik tip 47 (%72.3) hasta şeklindeydi. Hastaların 32'sinde (%49.2) KOKGB (s=7), dokuzunda DB ve 16'sında ÖÖB eş tanıları vardı.

Sağlıklı kontrol ve DEHB grupları arasında NLO,

Tablo 1. DEHB ve sağlıklı kontrol grubunda tam kan sayımı değişkenlerinin ve NLO, TLO değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	DEHB (s=65) Ort±SS Ortanca (IR)	Kontrol (s=65) Ort±SS Ortanca (IR)	t/z	p
Hb (g/dl)	12.81±0.97	12.88±0.75	-0.434	0.665
Rbc (10 ⁶ /ul)	4.85±0.34	4.83±0.31	0.476	0.641
Htc (%)	38.63±2.50	38.65±2.12	-0.520	0.959
RDW-CV (%)	13.40 (0.9)	13.40 (0.9)	-0.387	0.699
WBC (10 ³ /ul)	8.01 (2.42)	7.75 (2.96)	-0.168	0.867
Nötrofil (10 ³ /ul)	3.82 (1.76)	4.00 (1.76)	-0.244	0.807
Lenfosit (10 ³ /ul)	3.02±0.82	3.03±0.85	-0.052	0.958
Monosit (10 ³ /ul)	0.71±1.44	0.52±0.16	0.347	0.729
Trombosit (10 ³ /ul)	315.43±54.57	324.58±50.59	-0.992	0.323
OTH (fl)	9.26 (1.1)	8.72 (1.2)	3.404	0.001
NLO	1.27 (1.21)	1.50 (0.64)	0.328	0.743
TLO	106.85 (32.44)	113.01 (41.32)	-0.752	0.452

OTH: Ortalama trombosit hacmi; NLO: Nötrofil lenfosit oranı; TLO: Trombosit lenfosit oranı

TLO ve diğer kan parametreleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre OTH'nin anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 1); ANCOVA analizinde BKİ ve eş tanı varlığının etkisi eşitlendiğinde bu anlamlılık ortadan kalkmıştır (F=1.41, p=0.708). Aynı zamanda eş tanı varlığının NLO ve TLO değerleri üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir (logNLO F=1.14, p=0.305; logTLO F=0.92, p=0.620). (Tablo 1)

TARTIŞMA

DEHB'nin patofizyolojisinde inflamasyonun rolünü değerlendiren öncül çalışmalardan biri olan bu çalışmada, yeni DEHB tanısı konan ve henüz ilaç tedavisi başlanmamış çocuklarda, sağlıklı yaşlılarıyla benzer düzeyde NLO, TLO ve tam kan hücre sayısı saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlardan farklı olarak DEHB'li çocuklarla yapılan ve NLO ve TLO değerlendiren Avcil'in çalışmasında, bu inflamatuvar belirteçlerin ve OTH'nin sağlıklı

çocuklara göre yüksek olduğu belirlenmiştir.²⁶ Bizim araştırmamız, yöntem ve hasta grubunun yaş, cinsiyet dağılımı ile bu araştırmayla benzer özellikler içermekle birlikte, yıkıcı duygudurum bozuklukları ve ÖÖB gibi eş tanıların içlenmesiyle farklılık göstermektedir. DEHB'de %60-80 eş tanı oranları vardır ve en sık yıkıcı davranım bozuklukları ile ÖÖB'nin eşlik ettiği bildirilmiştir.²⁷ Bu açıdan araştırmamızın örneklemini literatürle uyumludur. İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda DEHB'de eş tanı varlığının inflamatuvar parametreleri etkilemediği belirlenmiştir. Bu nedenle araştırmalar arasında farklı sonuçları eş tanı varlığıyla yorumlamak olası değildir.

DEHB, birçok etkenin rol oynadığı karmaşık bir etiyolojiye sahiptir.³ Bozuklukta gözlenen farklı klinik görünümlerin ve belirti şiddetindeki değişkenliğin bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bozukluğun kalıtsal geçişi %70-80 gibi yüksek oranlara sahip olmasına²⁸ rağmen, etiyolojiyi tek başına genetik etkenlerle açıklamak olası değildir.²⁹ Çevresel risk etkenlerinin, karmaşık gen-çevresel etken etkileşimleri üzerinden bozukluğun ortaya çıkışına %10-40 ora-

nında katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{30,31} Başka bir deyişle, DEHB kliniğinin uygun genetik yatkınlık varlığında, farklı birçok çevresel değişkenin etkisiyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir.²⁹ Bu etkileşimlerin nörobiyolojik alt yapısı aydınlatılabilmemiş değildir. Bu bağlamda, son dönemde öne çıkan immün sistemde ortaya çıkan denge-sizlikler üzerinde durulması ve araştırılması gereken bir alandır.

DEHB, yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluktur.² Gelişimin erken evrelerinde çevresel etkenlerin etkisiyle tetiklenen inflamatuvar yanıtta artışın beyin gelişiminde yapısal ve/veya işlevsel değişimlere neden olarak DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasına etken olabileceği düşünülmektedir.^{6,32} Gebelik süresince fetusun immün düzenleyici moleküllere maruz kalması fetal gelişimde sapmalara neden olabilir. Sitokinler immün sistemin düzenlenmesinde önemli moleküllerdir ve artmış sitokin düzeyleri doğrudan fetal nöronal gelişime etki ederek veya fetal gen ekspresyonunda değişime neden olan epigenetik düzenekler üzerinden fetal beyin gelişimini etkileyebilir.³³

Nörogelişimsel bozukluklar için beyin gelişiminin erken dönemleri çevresel etkenlere duyarlılığın en yüksek olduğu dönemdir.³⁴ Annenin nikotin kullanımı,³⁵ alkol kullanımı,³² prenatal civa maruziyeti³⁶ gibi DEHB için tanımlanan çevresel risk etkenlerinin inflamatuvar yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı olan 1500'den fazla yeni doğanın bir kohort çalışmasında postnatal ilk iki haftada serumda inflamasyonla ilişkili proteinleri yüksek olan bebeklerin 24 aylıkken daha fazla dikkat sorunları yaşadığı bildirilmiştir.³⁷ Benzer şekilde ileriye dönük izleme çalışmalarında erken doğum öyküsü olan çocuklarda yeni doğan enfeksiyonları³⁸ ve ilk birinci ay içinde artmış sistemik inflamatuvar³⁹ yanıtın DEHB riskinde artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalar diğer kesitsel çalışmalardan farklı olarak nedensellik ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Bu bulgular ışığında DEHB'de tanımlanan çevresel risk etkenlerinin erken gelişim dönemlerinde inflamatuvar yanıtta artışa neden olarak hastalığın etiyolojisine katkı sağladığı düşünülebilir.

Bebeklik dönemi dışında da streptokokal enfeksiyon sonrası gelişen DEHB olguları bildirilmiştir.⁴⁰ Çocukluk çağında çok sık rastlanan bu enfeksiyonun bazı çocuklarda psikiyatrik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir.⁴⁰ Kafa travması geçiren çocukların bir kısmında DEHB geliştiği belirlenmiştir.⁴¹ Ancak aynı stresöre

maruz kalan çocukların bazılarında bozukluk ortaya çıkarken, diğerlerinde neden herhangi bir klinik belirtinin olmadığı sorusunun yanıtı halen net olarak verilebilmiş değildir. Bu konuda genetik yatkınlık en fazla araştırılan konulardan biridir.

Öne sürdüğümüz üzere, DEHB'nin etiyolojisinde kompleks gen-çevresel etken etkileşimde immün sistem altta yatan nörobiyolojik yollardan sorumlu ise, inflamasyonla ilişkili genlerde polimorfizmlerin bulunması beklenebilir. DEHB'de inflamasyonu değerlendiren araştırmalar içinde en tutarlı veriler moleküler genetik araştırmalardan elde edilmiştir.³ Sitokinlerle ilişkili silier nörotrofik faktör reseptörü (CNTFR) geninde,⁴² majör doku uygunluk kompleksi (MHC) genlerinde,⁴³ IL-1 reseptör antagonisti geninde (IL1RN)⁴⁴⁻⁴⁶ polimorfizmlerin DEHB ile bağıntılı olduğu saptanmıştır.

Avcil ve bizim araştırmamızda ortaya çıkan farklı sonuçlar, iki araştırma deseninde de değerlendirmeye alınmayan DEHB grubundaki çocukların bir veya birden fazla çevresel risk etkenlerine sahip olmasıyla ilişkili olabilir. Erken gelişim dönemlerinde çevresel etkenlerin tetiklediği artmış inflamasyon, uygun genetik yatkınlığa sahip çocuklarda DEHB ile ilişkili olabilir. Bu hipotezi değerlendirecek ileriye yönelik çalışmalara gerek vardır.

Araştırmamızda trombosit aktivitesini gösteren ortalama trombosit hacmi⁴⁸ (OTH), öncül analizlerde DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek OTH değerleri artmış kardiovasküler hastalık riskinin bağımsız bir göstergesi olmakla beraber, son yıllarda sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir.^{49,50} DEHB'de araştırmamıza benzer şekilde yüksek OTH, değerleri Yorbik ve arkadaşları ile Avcil'in çalışmasında bulunmuş ve artmış inflamatuvar yanıtın kanıtı olarak belirtilmiştir.^{26,49} Ancak yaptığımız ileri analiz, komorbidite ve BKİ etkisi eşitlendiğinde, yüksek OTH değerlerinin normalle döndüğünü göstermektedir. Diğer inflamatuvar değişkenler gibi OTH değerlerinin DEHB grubunda sağlıklı kontrollere benzer saptanması, olgu grubumuzu oluşturan çocuklarda inflamatuvar yanıtta artış olmadığını göstermekte ve verilerimizin tutarlılığını artırmaktadır. İleri analiz sonucu, her iki grupta BKİ benzer olduğundan, yüksek OTH değerlerinin eş hastalıkla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde KOKGB veya DB'de inflamatuvar değişkenleri değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak her iki hastalığın ortak belirtisi olan artmış saldırganlığın artmış proinflamatuvar sitokin

düzeyleriyle ilişkilendiren yayınlar vardır.⁵¹ Bu alanda yapılacak ileri çalışmalar DB ve KOKGB patofizyolojisinde inflamasyonun yerini anlamada yardımcı olacaktır.

DEHB, altta yatan nedenleri bireyler arasında farklılık gösterebilen, tek bir etken veya farklı birçok etkenin kombinasyonundan kaynaklanabilen bir bozukluktur. Bu bağlamda, DEHB farklı etiopatolojilerin ortak semptomatolojisi olarak kabul edilebilir.⁴⁷ Sonuç olarak, DEHB'nin etiopatolojisinde, immunogenetik yatkınlıkla beraber çevresel risk etkenlerinin tetikleyici olabildiği artmış inflamatuvar yanıtın egemen olduğu bir hasta grubundan söz edilebilir; ancak hastalığın tüm patofizyolojisini tek başına bu bakış açısıyla açıklamak olası görünmemektedir. Genetik yatkınlıkların bozukluk riskini ve klinik görünümü şekillendirmek için çevresel etkenlerle nasıl etkileşime girebileceğini açıklığa kavuşturmak amacıyla, bu ilişkilerin altında yatan düzenekleri

aydınlatmak daha fazla çalışmaya gerek vardır. Bu yolların daha iyi anlaşılması, nörogelişimsel bozuklukları hedef alan yeni koruyucu ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesinin önünü açabilir.

Çalışmamız DEHB'de inflamasyonun rolünü değerlendiren öncül çalışmalardan biri olup ilaç kullanımı olmayan ve yeni tanı çocukları içermesi gibi güçlü yönleriyle beraber bazı sınırlılıkları vardır. Kesitsel nitelikte olması ve nedenellik bağlantısını değerlendirememesi önemli bir sınırlılıktır. Diğer bir sınırlılık, DEHB'nin doğası gereği sıklıkla eşlik eden psikiyatrik bozuklukların tam olarak dışlanamamış olmasıdır. Ailede immunolojik hastalık öyküsü, akut olmasa da yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, yaşam tarzı gibi immun sistemi etkileyebilecek fizyolojik ve ruhsal stresörlerin değerlendirilmemiş olması da bir diğer sınırlılığımızdır.

Yazarların katkıları: NCB: Sorumlu araştırmacı, konuyu bulma, planlama, araştırmayı yürütme, veri toplama, makaleyi yazma; AK: Yardımcı araştırmacı, literatür tarama, veri toplama, istatistiksel analiz.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed.*, Arlington: APP, 2013.
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56(3):345-365.
3. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A Review on the Role of Inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation* 2018; 6:1-6.
4. Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33:267-286.
5. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011; 25:181-213.
6. Ceylan MF, Uheri OS, Guney E, Ergin M, Alisik M, Goker Z, et al. Increased levels of serum neopterin in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Neuroimmunol* 2014; 273(1-2):111-114.
7. Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66(3):220-226.
8. Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti-Yo antibodies in children with ADHD: first results about serum cytokines. *J Atten Disord* 2016; pii:1087054716643387.
9. Alaşehirli B, Oguz E, Gokcen C, Erbagcı AB, Orkmez M, Demiryurek AT. Relationship between soluble intercellular adhesion molecules and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunol* 2015; 278:212-222.
10. Toto M, Margari F, Simone M, Craig F, Petruzzelli MG, Tafuri S, et al. Antibasal ganglia antibodies and antistreptolysin O in noncomorbid ADHD. *J Atten Disord* 2015; 19(11):965-970.
11. Giana G, Romano E, Porfirio MC, D'Ambrosio R, Giovannazzo S, Troianiello M, et al. Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psychostimulant therapy for ADHD. *J Int J Psychiatry Med* 2015; 50(2):238-247.
12. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct* 2010; 6:32.
13. Vogel SWN, Bijlenga D, Verduijn J, Bron TI, Beekman ATF, Kooij JJS, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and stress-related biomarkers. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 79:31-39.

14. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
15. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2014; 30:1-2.
16. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP, Kuby J. *Immunology*. Seventh ed., New York: W.H. Freeman, 2013.
17. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić Poznanović, S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry* 2016; 66:87-95.
18. Kuyumcu ME, Yeşil Y, Öztürk ZA, Kizilaraslanoğlu C, Etgül S, Halil M, et al. The evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34:69-74.
19. Semiz M, Yıldırım O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014; 26:220-225.
20. Aydın-Sunbul E, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, Sari I, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investig* 2016; 13(1):121-126.
21. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2015; 228(3):925-927.
22. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001; 8:132-144.
23. Erol N, Arslan BL, Akçakın M. The adaptation and standardization of the Child Behavior Checklist among 6-18 year old Turkish children. *J Sergeant (Ed.), Eunethdis: European Approaches to Hyperkinetic Disorder*. Zurich: Fotoratar; 1995, pp.97-113.
24. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988.
25. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür D, Taned Y. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11:109-116.
26. Avci S. Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72(7):522-530.
27. Mukaddes NM. Yaşam boyu Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2015, s.71.
28. Faraone SV. Advances in the genetics and neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1025-1027.
29. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54(1):3-16.
30. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal risk factors and the etiology of ADHD-review of existing evidence. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19(1):1.
31. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007; 96(9):1269-1274.
32. Donev R, Thome J. Inflammation: good or bad for ADHD? *Atten Def Hyp Disord* 2010; 2:257-266.
33. Jasoni CL, Sanders TR, Kim DW. Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Front Neurosci* 2014; 8:455.
34. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14(3):281-92.
35. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006; 15:737-745.
36. Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the vaccine safety datalink. *J Neurol Sci* 2008; 271(1-2):110-118.
37. O'Shea TM, Joseph RM, Kuban KC, Allred EN, Ware J, Coster T, et al., ELGAN Study Investigators. Elevated blood levels of inflammation-related proteins are associated with an attention problem at age 24 mo in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 2014; 75(6):781-787.
38. Rand KM, Austin NC, Inder TE, Bora S, Woodward LJ. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr* 2016; 170:97-104.
39. Allred EN, Dammann O, Fichorova RN, Hooper SR, Hunter SJ, Joseph RM, et al. ELGAN Study ADHD symptoms writing group for the ELGAN Study Investigators. Systemic inflammation during the first postnatal month and the risk of attention deficit hyperactivity disorder characteristics among 10 year-old children born extremely preterm. *J Neuroimmune Pharmacol* 2017; 12(3):531-543.

40. Waldrep DA. Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(11):1273-1274.
41. Sinopoli KJ, Schachar R, Dennis M. Traumatic brain injury and secondary attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: the effect of reward on inhibitory control. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33:805-819.
42. Smith TF, Anastopoulos AD, Garrett ME, Arias-Vasquez A, Franke B, Oades RD, et al. IMAGE Consortium. Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165B(8):691-704.
43. Odell JD, Warren RP, Warren WL, Burger RA, Maciulis A. Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 1997; 35(4):181-186.
44. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, et al. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2002; 7(1):72-74.
45. Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Influence of interleukin-1beta on exploratory behaviors, plasma ACTH, corticosterone, and central biogenic amines in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 137(4):351-361.
46. Misener VL, Schachar R, Ickowicz A, Malone M, Roberts W, Tannock R, et al. Replication test for association of the IL-1 receptor antagonist gene, IL1RN, with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50(3):231-234.
47. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother* 2014; 48(2):209-225.
48. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993; 13(4):937-950.
49. Yorbik O, Mutlu C, Tanju IA, Celik D, Ozcan O. Mean platelet volume in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses* 2014; 82(3):341-345.
50. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamcı M, Karahmet F, Coşkun Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24(4):328-333.
51. Zalcman SS, Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines. *Brain Behav Immun* 2006; 20(6):507-514.