

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI  
ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE  
BOZUKLUĞUNDA MIR-124-3P, MIR-4447, MIR-107, MIR-LET-  
7D, MIR 5692B MİRNALARININ EKSPRESYON PROFİLLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SEZAI ÜSTÜN AYDIN**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. BÜRGE KABUKÇU BAŞAY**

**DENİZLİ - 2017**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI  
ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE  
BOZUKLUĞUNDA MIR-124-3P, MIR-4447, MIR-107, MIR-LET-  
7D, MIR 5692B MİRNALARININ EKSPRESYON PROFİLLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SEZAI ÜSTÜN AYDIN**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. BÜRGE KABUKÇU BAŞAY**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2016TIPF024 nolu kararı  
ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2017**

Yrd. Doç. Dr. Bürge KABUKÇU BAŞAY danışmanlığında Dr. Sezai Üstün AYDIN tarafından yapılan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda miR-124-3p, miR4447, miR-107, miR-Let-7d, miR-5692b miRNalarının Ekspresyon Profilleri" başlıklı tez çalışması 13/10/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Yrd. Doç. Dr. Bürge Kabukçu Başay

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Ömer Başay

ÜYE Doç. Dr. Hedice Aksoy

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Gün.../ay.../yıl...  
13/10/17

Prof. Dr.  
S. Öner  
Pamukkale Üniversitesi  
Dekan V.  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca ilgi, bilgi ve birikimlerini paylaşmaktan, desteklerini sunmaktan çekinmeyen, hatta bu konuda çok cömertçe davranan, içinde bulunmaktan keyif ve onur duyduğum çalışma ortamı ile mesleki hayatıma büyük katkıları bulunan saygı değer hocalarım Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ'a, Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Bürge KABUKÇU BAŞAY'a, Yrd. Doç. Dr. Ömer BAŞAY'a;

Tez sürecinde sabırla ayırdığı değerli vakti, kıymetli fikir ve emekleri için ayrıca Yrd. Doç. Dr. Bürge KABUKÇU BAŞAY'a;

Deneyimi, bilgisi, gösterdiği sabır ve ilgisi ile desteğini her zaman yanımda hissettiğim, öğrencisi olma şansına sahip olduğum Prof. Dr. Işıl VAHİP'e;

Rotasyon süresince ve daha sonrasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Psikiyatri Anabilim Dalı' nın değerli hocaları Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına;

Hem tez süresince hem de asistanlığımda destekleri ve asistanlığı daha çekilebilir kıldıkları için başta Uzm. Dr. Ahmet BÜBER ve Uzm. Dr. Yetiş İŞILDAR olmak üzere, eş kıdemlilerim Dr. İpek ELİF ERKEN ve Dr. Fatma BELGER'e ve birlikte keyifle çalıştığım tüm Çocuk ve Ergen Psikiyatri asistanı arkadaşlarıma ve tüm değerli çalışanlarına;

Tezimin Genetik alanındaki yardımları ve değerli katkıları için Yrd. Doç. Dr. G. Ozan ÇETİN'e ve tezimdeki örneklerin analizinin tüm aşamalarında yardımcı olan Samet TÜREL ve Halime ZIRH'a;

Sevgi dolu desteği kadar bilimselliği ile de hep yanımda olan sevgili eşim Ayşegül GÜNGÖR AYDIN'a;

Destek ve sevgileri ile bugünlere gelmemde emekleri büyük sevgili anneme, babama ve kardeşime;

Bu tezi mümkün kılan, çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Sonsuz teşekkürleri borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER.....	XII
ÖZET.....	XIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	2
Tanım.....	2
Tarihçe.....	2
Epidemiyoloji.....	4
Etiyoloji.....	5
Genetik.....	5
Beyin Yapısı.....	6
Prenatal Sigara Maruziyeti .....	6
Prematürite / Düşük Doğum Ağırlığı .....	7
Diyet.....	7
Aile Ortamı / Ebeveynlik .....	8
Erken Yoksunluk / İhmal.....	8
Gen Çevre Etkileşimi.....	8
Değerlendirme.....	9
Tanı Ölçütleri.....	9
<i>DSM 5' e göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı</i>	
<i>Ölçütleri.....</i>	9
<i>Hiperkinetik bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri.....</i>	12
Test ve Ölçekler.....	13
Eşlik Eden Hastalıklar ve İşlevsel Bozukluklar .....	14
Nöropsikolojik İşlevler.....	14
Duygusal İşlevsellik.....	14

Sosyal / Akran İşlevselliği.....	15
Akademik İşlevsellik.....	15
Yıkıcı Davranış Bozuklukları.....	15
Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları.....	16
Tik Bozuklukları.....	16
Madde Kötüye Kullanımı.....	16
Tedavi.. ..	17
Farmakoterapi.....	17
Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	17
Ebeveynlik Müdahaleleri.....	18
Sınıf Temelli Müdahaleler.....	18
Çocuk Psikolojisi Terapisi.....	18
Diyet.....	18
DEHB'NİN MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALARI.....	19
Genetik Bağlantı Çalışmaları.....	19
Aday Gen Bağlantı Çalışmaları.....	19
Dopamin D4 Reseptörü.....	20
Dopamin D5 Reseptörü.....	20
Dopamin Taşıyıcı Geni.....	20
Dopamin Beta Hidroksilaz.....	20
Monoamin Oksidaz A.....	21
Dopamin D2 Reseptörü.....	21
Dopamin D3 Reseptörü.....	21
Katekol-O-metiltransferaz .....	21
Serotonin Reseptörü 1B.....	22
Serotonin Transporter.....	22
Sinaptozomal İlişkili Protein.....	22
Tüm Genomda İlişki Çalışmaları.....	19
MİKRORNA'LAR VE DEHB'DEKİ ROLLERİ.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
Amaç.....	28
Varsayımlar.....	28
Araştırma Tipi.....	29

Araştırmanın Yapıldığı Yer .....	29
Araştırmanın Evreni .....	29
Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	29
Araştırmanın Yürütülmesi .....	30
Veri Toplama Araçları .....	30
Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	30
Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama Ölçeği.....	30
DEHB Çocuk Değerlendirme (ACE) Uygulamas.....	30
miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü .....	31
miRNA İzolasyonu.....	31
cDNA eldesi.....	32
Kantitatif Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) .....	32
İstatistiksel Değerlendirme.....	33
BULGULAR.....	34
KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ.....	34
Yaş.....	34
Cinsiyet.....	34
Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri.....	35
Anne ve Babaların Çalışma Durumları.....	36
Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı.....	36
Aile Yapısı.....	37
Ailenin Gelir Düzeyi.....	37
Ailelerin Fiziksel ya da Ruhsal Hastalık Öyküsü.....	38
Çocukların Doğum Şekli.....	39
Çocukların Doğum Haftaları.....	39
Çocukların Doğum Kiloları.....	40
Intrauterin(IU) Maternal Sigara Maruziyeti.....	40
Gebelikte Annenin Geçirdiği Hastalık.....	41
Ders Başarısı.....	41
Okul Ödevlerini Yapabilme Durumları.....	42
Akran İlişkileri.....	43
Kardeş İlişkileri.....	43

Evdeki Genel Durum.....	44
KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	45
Olgu Grubunun Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Açısından Değerlendirilmesi.....	45
Olgu Grubunun ACE Uygulaması Açısından Değerlendirilmesi.....	45
Katılımcılardan Elde Edilen Örneklerin Total RNA konsantrasyonları ve A260 / A 280 oranları.....	46
PERİFERİK KAN miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin RELATİF KANTİTASYON DEĞERLERİNE GÖRE BULGULAR.....	49
Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi.....	51
Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	54
Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin ACE Uygulaması Puanları ile İlişkisi.....	56
TARTIŞMA.....	57
Sosyodemografik Verilere İlişkin Bulgular.....	57
miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107 ve miR-4447 Ekspresyon Profillerine İlişkin Bulgular.....	61
miR-5692b.....	61
miR-let-7d.....	63
miR-124-3p.....	64
miR-107.....	67
miR-4447.....	69
SONUÇLAR.....	71
KAYNAKLAR.....	73
EK.....	95



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>5HTT</b>	Serotonin Transporter, SLC6A4
<b>5HTTLPR</b>	SLC6A4 44-bp in/del Promoter Polimorfizmi
<b>ACE</b>	ADHD Child Evaluation, DEHB Çocuk Değerlendirme
<b>ADHD</b>	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>COMT</b>	Katekol-o-metil-ransferaz
<b>CREB</b>	CAMP Responsive Element Binding Protein
<b>DAT1</b>	Dopamin Taşıyıcısı 1, SLC6A3
<b>DB</b>	Davranış Bozukluğu
<b>DBH</b>	Dopamin Beta-idroksilaz
<b>DDA</b>	Düşük Doğum Ağırlığı
<b>DEB</b>	Dikkat Eksikliği ozukluğu
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DGCR8</b>	DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8
<b>DLPFK</b>	Dorsolateral Prefrontal Korteks
<b>DRD2</b>	Dopamin Reseptör D2
<b>DRD3</b>	Dopamin Reseptör D3
<b>DRD4</b>	Dopamin Reseptör D4
<b>DRD5</b>	Dopamin Reseptör D5
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.
<b>DSM-II</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 2nd ed.
<b>DSM-III</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed.
<b>DSM-III-R</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed., Revision
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed.
<b>DSM-IV-TR</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed., Text Revision
<b>fMRI</b>	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GRN</b>	Progranulin
<b>GWAS</b>	Genome Wide Association Study, Genom Çapında Tarama
<b>GWL</b>	Genome Wide Linkage, Genom Çapında Bağlantı
<b>GxE</b>	Gen Çevre Etkileşimi

<b>HTR1B</b>	Serotonin 1B Reseptör
<b>ICD - 10</b>	International Classification of Diseases
<b>IMAGE</b>	International Multisite ADHD Gene Project
<b>KOKB</b>	Karşıt Olma, Karşı Gelme Bozukluğu
<b>LDX</b>	Lisdexamfetamind imesylate
<b>LTP</b>	Uzun Dönem Potensiyalizasyonu
<b>MAOA</b>	Monoamin Oksidaz A
<b>MBD</b>	Minimal Beyin Disfonksiyonu
<b>MDB</b>	Major Depresif Bozukluk
<b>miRNA, miR</b>	mikroRNA
<b>MPH</b>	Metilfenidat
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>n</b>	Örnekleme Sayısı
<b>NET</b>	Norepinefrin taşıyıcı, SLC6A2
<b>NR3C1</b>	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1)
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>PC12</b>	Feokromasitoma Hücreleri
<b>PFK</b>	Prefrontal Korteks
<b>rGE</b>	Gene - Environment Correlations, Gen – Çevre korelasyonları
<b>RGS4</b>	Regulator Of G Protein Signaling 4
<b>RISC</b>	RNA ile İndüklenen Susturma Kompleksi
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>SHR</b>	Spontan Hipertansif Sıçan
<b>SLC6A2</b>	Norepinefrin taşıyıcısı, NET
<b>SLC6A3</b>	Dopamin Taşıyıcısı 1, DAT1
<b>SLC6A4</b>	Serotonin Transporter, 5HTT
<b>SNAP-25</b>	Sinaptosomal İlişkili Protein-25
<b>SNP</b>	Tek Nükleotid Polimorfizmi
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>ss</b>	Standart Sapma
<b>TH</b>	Tirozin Hidroksilaz
<b>TRBP</b>	Transaktive Eden Yanıt RNA Bağlama Proteini
<b>TS</b>	Tourette Sendromu
<b>VNTR</b>	Variable Number Tandem Repeat
<b>X<sup>2</sup></b>	Ki kare

## TABLolar DİZİNİ

		Sayfa No
<b>Tablo 1</b>	qRT-PCR basamağında kullanılan primer prob dizileri .....	33
<b>Tablo 2</b>	qRT-PCR Protokolü .....	33
<b>Tablo 3</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri .....	34
<b>Tablo 4</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaşları .....	34
<b>Tablo 5</b>	Ebeveynlerin eğitim düzeyleri .....	35
<b>Tablo 6</b>	Anne-babaların çalışma durumları.....	36
<b>Tablo 7</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinde toplam çocuk sayısı...	37
<b>Tablo 8</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları.....	37
<b>Tablo 9</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi.....	38
<b>Tablo 10</b>	Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların birinci derece akrabalarında fiziksel ve ruhsal hastalık tanısı varlığı.....	38
<b>Tablo 11</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum şekli.....	39
<b>Tablo 12</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum haftaları .....	39
<b>Tablo 13</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum kiloları.....	40
<b>Tablo 14</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların IU maternal sigara maruziyeti.	41
<b>Tablo 15</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların annelerinde gebelikte hastalık varlığı.....	41

<b>Tablo 16</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ders başarısı.....	42
<b>Tablo 17</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların okul ödevlerini yapabilme durumları .....	43
<b>Tablo 18</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların akran ilişkileri.....	43
<b>Tablo 19</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların akran ilişkileri.....	44
<b>Tablo 20</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların evdeki durumları.....	44
<b>Tablo 21</b>	Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre Olgu Grubu katılımcıların durumları.....	45
<b>Tablo 22</b>	Olgu grubunun ACE uygulaması puanları.....	46
<b>Tablo 23</b>	Olgu grubu total RNA konstrasyonları ve A260 / A280 oranları.....	49
<b>Tablo 24</b>	Kontrol grubu total RNA konstrasyonları ve A 260 / A280 oranları.....	50
<b>Tablo 25</b>	Olgu ve kontrol gruplarının periferik kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerine göre karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 26</b>	Olgu grubunda cinsiyet ile periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin ilişkisi....	51
<b>Tablo 27</b>	Kontrol grubunda cinsiyet ile periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin ilişkisi.....	52
<b>Tablo 28</b>	Olgu grubunda periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin yaş ile ilişkisi.....	53
<b>Tablo 29</b>	Kontrol grubunda periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin yaş ile ilişkisi.....	53
<b>Tablo 30</b>	Tüm katılımcıların periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin yaş ile ilişkisi.....	53

<b>Tablo 31</b>	Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile olgu grubu miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447 relatif kantitasyon değerleri arasındaki ilişki.....	55
<b>Tablo 32</b>	Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin ACE uygulaması Puanları ile ilişkisi.....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa  
No

<b>Şekil 1</b>	miRNA biyogenezi ve fonksiyonu .....	24
----------------	--------------------------------------	----

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d ve miR-5692b miRNAlarının Ekspresyon Profilleri**

Dr. Sezai Üstün AYDIN

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide birlikte rol aldığı düşünülen nörogelişimsel bir bozukluktur. miRNA'ların çeşitli hastalıkların oluşumunda rol alıyor olabileceğine dair yakın zamanlı bilgiler mevcuttur. DEHB ve miRNA ilişkisi ise yazında oldukça yeni çalışılmaya başlanmış olan bir alandır ve bugüne dek oldukça az sayıda araştırma yürütülmüştür. DEHB etyopatogenezindeki rollerini araştırma amacıyla 30 DEHB tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü sağlam çocuğun periferik kan miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d ve miR-5692b düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilmiş katılımcılar 6-17 yaş aralığında, başka herhangi bir fiziksel veya psikiyatrik ek tanısı ve psikotrop ilaç kullanım öyküsü olmayan çocuk ve ergenler arasından seçilmiştir. Periferik kan örneklerinden ticari kit kullanılarak miRNA izolasyonu yapılmış ve real-time PCR ile hasta ve kontroller arasında, miR-124- 3p, miR-4447, miR-107, miR-Let- 7d ve miR-5692b'nin ekspresyon seviyeleri kıyaslanmıştır. Katılımcıların belirti düzeyleri, Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve DEHB Çocuk Değerlendirme yarı yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilmiştir. Olgu grubunda kontrollere göre, miR-5692b düzeyinin anlamlı olarak yüksek, miR-Let-7d düzeyinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. miR-124-3p, miR-4447 ve miR-107 düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde bu parametrelerden hiçbirinin cinsiyet veya yaş ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada, miR5692b ve miR-let-7d düzeyleri ile DEHB arasında bir ilişki gösterilmiştir. miRNA'ların DEHB etyopatogenezindeki rolünün anlaşılması için daha geniş örnekleme, DEHB alt tipleriyle birlikte genetik ve nörokimyasal etkenlerin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, miRNA, epigenetik, miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d, miR-5692b

## ABSTRACT

### Expression Profiles of miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d and miR-5692b miRNAs in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Dr. Sezai Üstün AYDIN

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder whose etiology is not clearly understood yet, but neurobiological, genetic and environmental factors are thought to play a role. Data is collecting in the literature about the role of miRNAs in the etiopathogenesis of variable disorders. In terms of ADHD, its relationship with miRNA has been started to be studied quite recently and very little number of studies have been conducted up to yet. Peripheral blood miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d and miR-5692b levels of 30 ADHD patients and 30 healthy volunteers were evaluated with the aim to investigate their roles in the ADHD etiopathogenesis. Participants who were included in the study were children and adolescents of 6-17 years without any other comorbid physical or psychiatric disorders and also who were psychotropic drug naïve. Isolation of miRNAs from participants was carried out using a commercial kit from peripheral blood samples, and expression levels of miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d and miR-5692b were compared between patients and controls by real-time PCR. Participants' symptom levels were assessed by DSM-IV-Based Disruptive Behavioral Disorders Screening and Rating Scale and ADHD Child Evaluation. miR-5692b level was significantly higher, and miR-Let-7d level was significantly lower in the ADHD group. There was no significant difference between groups regarding miR-124-3p, miR-4447 and miR-107 levels. When all participants were assessed collectively, none of these parameters were found to be related to gender or age. Conclusively, we found an association between miR5692b and miR-let-7d levels and ADHD. There is a need for future studies that assess genetic and neurochemical factors among ADHD subtypes in larger samples to understand the role of miRNAs in the etiopathogenesis of ADHD.

**Key words:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, miRNA, epigenetics, miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-Let-7d, miR-5692b



## GİRİŞ

Yaşla uygunsuz ve aşırı derecede dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize (1) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), karmaşık ve çok faktörlü nörogelişimsel bir bozukluktur (2). Dünya çapında çocuk ve ergenlerin yaklaşık %5'ini etkiler (3) ve çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur(4). %76 kalıtsallık ile DEHB, en kalıtsal psikiyatrik bozukluklardan biri olarak kabul edilir (5). Bununla birlikte, DEHB'nin ortaya çıkmasında etkisi olan temel bir genetik risk faktörünün tespit edilmemiş olması, DEHB'nin çoklu genetik risk değişkenleri arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir (6).

DEHB'de suçlanan genler, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan plastisitenin, migrasyonun, adezyonunun ve sinyalizasyonun nöronal modülasyonunu içeren heterojen süreçlerle ilişkilidir (7–9). Bu nedenle, gen - çevre etkileşimine ilişkin olarak, sözü edilen süreçlerin optimize edilebilmesi, genin düzenleyici unsurlarına bağlıdır; çünkü yaygın fenotipik değişikliklerin birçoğu, gen düzenleyici element varyasyonlarının sonucudur (10, 11). mikroRNA (miRNA, miR)'ların müdahalesi psikiyatrik bozukluklarda yer alan dört büyük epigenetik düzenleyici mekanizmadan birisidir (11). Bu bağlamda miRNA'lar potansiyel etkenler olarak ortaya çıkmış, belirgin bir dizi miRNA disregülasyonu nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olarak saptanmıştır (12–16).

Kandemir ve ark. periferik kanda miR-107 düzeyinin DEHB'lilerde kontrol grubuna göre azaldığını ve dolaşımda bulunan miR-107'nin aday biomarker olabileceğini ifade etmişlerdir (17). Wu ve ark. DEHB modeli olan spontan hipertansif (SHR) sıçan beyinlerinin prefrontal korteksinde (18) ve DEHB'li çocukların kanında (19) artmış miR-let-7d saptamışlardır. Yang ve ark tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda Homer1a'nın DEHB patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (20). Homer1a'nın miR-5692b tarafından hedef alındığı saptanmıştır (21, 22). DAT1 ve DRD4 polimorfizmleri genetik DEHB araştırmaları için yaygın olarak araştırılan genlerdir (5, 23, 24). miRNA veritabanlarına göre DAT1 geni miR-4447 tarafından (22), DRD4 geni miR-124-3p tarafından hedef alınmaktadır (21).

Çalışmamızda DEHB'li çocuk ve ergenlerde miR-107, miR-let-7d, miR-5692b, miR-4447 ve miR-124-3p düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### TANIM

Yaşla uygunsuz ve aşırı derecede dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize (1) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), karmaşık ve çok faktörlü nörogelişimsel bir bozukluktur (2). Dünya çapında çocuk ve ergenlerin yaklaşık %5'ini etkiler (3) ve çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur(4). Belirtiler olguların yarısından fazlasında yetişkinlikte de devam etmektedir (25). Düşük akademik başarı (26), bozulmuş mesleki işlevsellik (27), artmış suça karışma riski (28), madde kötüye kullanımı (29) kişilerarası ilişki problemleri (30) ve psikiyatrik komorbiditeler (31) gibi geniş kapsamlı olumsuz sonuçlarının yanında, toplum için finansal yük olması (32) nedeniyle DEHB önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündeme gelmektedir (33).

#### TARİHÇE

DEHB'ye benzer bir bozukluğun ilk örneği, Sir Alexander Crichton tarafından 1798'de tanımlandı. Ancak Crichton, açıklamalarında herhangi bir hiperaktivite belirtisinden bahsetmemiş ve DEHB'nin mevcut klinik görünümünü tamamen yansıtmamıştır (34). Fakat Crichton'un açıklamaları on sekizinci yüzyılın sonunda DEHB varlığı için bazı kanıtlar sağlamıştır (35). 1902 yılında Sir George Frederic Still zeka veya beden hastalığı olmaksızın "*A defect of moral control (Ahlaki kontrolde yetersizlik)*" olarak tanımladığı durumu gösteren 20 çocuk vakayı tarif etmiştir (36). Bu, birçok yazara göre, DEHB tarihinin bilimsel başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (37). Tredgold, 1908'de yayımladığı "Mental Deficiency" isimli kitabında, erken dönem beyin hasarı ve devamında gözlenen davranış sorunları ve öğrenme bozukluğu arasında ilişki olduğundan bahsetmiştir. (38). Bu ilişki, 1916 – 1927 yıllarında görülen "encephalitis lethargica" salgınından etkilenen ve kurtulan çocuklarda ortaya çıkan belirgin anormal davranışlar ile doğrulanmıştır (39). Çocukların aşırı hareketli, dikkatsiz ve sinirli oldukları, antisosyal ve yıkıcı davranışlar sergiledikleri, okulda düzen bozdukları ve kavgacı oldukları belirtilmiştir (40). Bu kalıntı etkiler "*postensefalitik davranış bozukluğu*" olarak isimlendirilmiştir (37, 41). Etkilenen çocukların çoğu günümüzde bildiğimiz haliyle DEHB kriterlerini karşılamasa da, "*postensefalitik davranış bozukluğu*" çocuklarda hiperaktivite

konusunda geniş bir merak uyandırmıştır (41). 1932 yılında Franz Kramer ve Hans Pollnow tarafından tanımlanan *hiperkinetik hastalığın* (42) temel belirtileri, günümüzün DEHB kavramına çok benzemektedir (35). Ayrıca Kramer ve Pollnowi çocukların ilgisini çeken bazı etkinliklerde saatlerce sebat ettiklerini de fark etmişlerdir (42). 1937'de Charles Bradley çeşitli davranış bozukluğu olan çocuklarda stimulan ilaçların (benzedrine) olumlu etkisini bildirmiştir (43). Günümüz DEHB tedavisinin ilk seçeneklerinden metilfenidat (MPH) (44) ilk defa Leandro Panizzon tarafından 1944 yılında sentezlenmiş ve 1954 yılında "Ritalin®" ismi ile pazarlanmıştır (41, 45). 1930 ve 1940'larda yapılan çalışmalar, beyin hasarı ile anormal davranışlar arasındaki üstünkörü ilişki fikrini desteklemiştir (40). "*Beyin hasarlı çocuk*" kavramı bu dönemde ortaya atılmıştır (46). Bu kavramı, 1950'lerde beyin hasarı objektif olarak gösterilemese bile, hiperaktif davranışa neden olduğu varsayımıyla desteklenen "*minimal beyin hasarı*" kavramı takip etmiştir (37, 40). Sonraki incelemeler ise "*minimal beyin hasarı*" tanısını destekleyecek anatomik hasarın veya hasar öyküsünün genellikle olmadığını ortaya koymuştur (47). Bu sebeple "*minimal beyin hasarı*" teriminin "*minimal beyin disfonksiyonu(MBD)*" ile değiştirilmesi gündeme gelmiştir (40, 41). DEHB'yi tanımlayan üç ana bulgu olan dikkat eksikliği, dürtüsellik ve hiperaktivite kavramı, MBD tanımıyla birlikte gündeme gelmiştir (35, 48). MBD terimi çok genel ve heterojen olması nedeniyle eleştirilmiş ve sonradan "hiperaktivite", "öğrenme bozukluğu", "disleksi" ve "dil bozuklukları" gibi birden çok ve özgün tanısal terim ile değiştirilmiştir (37, 41). 1968 yılında bu kavram "*Çocuklukta Hiperkinetik Reaksiyon*" olarak Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-II'ye girmiş (49) ve bu sayede "hiperaktivite" resmi tanısal terminolojiye dâhil edilmiştir (50). Hiperaktivite üzerine hakim olan ilgi, 70'li yıllarda dikkat eksikliği yönüne kaymış (41), yapılan çalışmalarla birlikte dikkat ile ilişkili bulgular önem kazanmıştır (51). Bozukluğun 1980 yılında DSM-III'te "*dikkat eksikliği bozukluğu (DEB) (hiperaktiviteli veya hiperaktivesiz)*" olarak yeniden isimlendirilmesiyle (52), "hiperaktivite" tanı koyabilmek için olmazsa olmaz kriter olmaktan çıkmıştır.(48). Bununla birlikte DSM-III, bozukluğun belirtileri için belirli bir kesme puanı, başlangıç yaşı ve belirtilerin süresi için bir anahat kazandırmış ve diğer çocukluk çağı psikiyatrik rahatsızlıklarının dışlanması koşulunu da getirmiştir. DEB tanımlarken hiperaktivesiz alt tip ile hiperaktiviteli alt tipin niteliksel olarak benzer mi oldukları, yoksa her ikisinin farklı psikiyatrik bozukluklar mı olduğunu konusu netleşmemiştir (37). 1987'de özellikle ampirik-kanıta dayalı geçerlilik açısından tanı kriterlerini daha da iyileştirmek için, DSM-III-R'de (53) iki alt

tip kavramı ortadan kaldırılmış ve bozukluk "*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu*" olarak yeniden adlandırılmıştır. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite belirtileri tek bir kesme değeri olan bir liste haline getirilmiştir. Bu belirtiler ampirik olarak derecelendirme ölçekleri ve bir saha denemesinden elde edilmiştir (37, 48). "Hiperaktivitesiz DEB" alt tipi ise kaldırılmış ve "ayrım yapılmamış DEB" adında kalıntı bir kategoriye alınmıştır (41). 1990'ların sonuna doğru beyin görüntüleme yöntemlerinin yapısal anormallikleri ortaya koymasıyla, beyin disfonksiyonuna yönelik tarihsel yorumlamalar tekrar destek görmüştür (37). Daha ileriki yıllarda yapılan çalışmalar da bozukluğun genetik bileşenlerini saptama adına önemli veriler ortaya koymutur (54). DEHB, 1990'lı yıllar ve sonrasında, sadece çocukluk çağına ait bir bozukluk olmaktan çıkmış, birçok vakada erişkinlikte de devam eden kronik bir rahatsızlık olarak tanımlanmıştır (55). DSM-III-R'de daha heterojen bir bozukluk olan DEHB (56), 1994 yılında DSM-IV ile birlikte "*dikkat eksikliği baskın tip*", "*hiperaktivite baskın tip*" ve "*bileşik tip*" olmak üzere üç alt tip halinde sınıflandırılmıştır (57). DEHB'nin bu üç alt tipi, yapılandırılmış tanısal görüşmelere, doğrulama tanılarına ve o dönem yapılan büyük bir saha çalışmasına dayanılarak tanımlanmıştır (56). 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR'de (58) bu bozuklukla ilgili değişiklik yapılmamıştır (35). DSM-V'te ise DEHB, "*Nörogelişimsel Bozukluklar*" başlığı altında sınıflandırılmış, erişkin DEHB için gerekli olan belirti sayısı azaltılmıştır. DSM-IV'te tanımlanan üç alt tipte değişiklik yapılmamış, fakat "*alt tip*" yerine "*görünüm*" ifadesi kullanılmıştır. Semptomların başlangıcı için 7 yaş yerine 12 yaşından önce ifadesi kullanılmıştır. Ayrıca dışlama ölçütlerinden "*Yaygın Gelişimsel Bozukluklar*" kaldırılmıştır (2).

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Polanczyk ve ark. 2007 yılında dünya genelinde yürütülmüş olan 102 çalışmayı gözden geçirerek DEHB prevalansı hakkında literatürün ilk kapsamlı derlemesini yayınlamışlardır. DSM'nin üç versiyonundan (III, III-R veya IV) veya ICD'nin son versiyonlarından (9 veya 10) tanı kriterlerine uyan çalışmalar dahil edilmiş ve meta analiz % 5.29'luk bir havuz prevelans (pooled prevalence) oranı ile sonuçlanmıştır [% 95 güven aralığı (CI) 5.01-5.56]. Çalışmada, Afrika ve Orta Doğu'daki yaygınlık oranlarının Kuzey Amerika oranlarından farklılaştığı, başka bir ifade ile çalışmaların yapıldığı coğrafi bölgenin heterojenite ile ilişkili olduğu; Avrupa, Okyanusya, Güney Amerika ve Asya'daki tahminler ile Kuzey Amerika'daki tahminler arasında ise farklılık saptanmadığı rapor edilmiştir (3). 2012'de Willcutt, yalnızca DSM-IV tanı ölçütlerini kullanan çalışmaları dahil ederek DEHB prevelansı ile ilgili literatürün

ikinci kapsamlı derlemesini yayınlamıştır. 86 çalışmanın sonuçlarının metaanaliz edildiği bu çalışmada çocuk ve ergenlerdeki DEHB prevalansı 5.9% - 7.1% olarak saptanmıştır. Daha önceki tespitlerle uyumlu olarak, bir kez daha çalışmanın yapıldığı ülke veya coğrafi bölgenin değişkenliği açıklamadığı bulgulanmıştır. (59). DEHB epidemiyolojisinde bir başka merak alanı da, son yıllarda daha fazla çocuk ve ergene teşhis konuluyor olması gerçeğinden yola çıkarak, DEHB yaygınlığında yıllar içinde gerçekten bir artış olup olmadığı sorusudur. Buna yönelik olarak yapılan bir araştırmada, 135 çalışma çok değişkenli analize dahil edilmiş ve son otuz yılda, standardize edilmiş tanı yöntemleri uygulandığında, toplumdaki DEHB kriterlerine uyan çocuk sayısında artış olduğuna dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir. DEHB prevalans tahminlerindeki değişkenliğin çoğunlukla çalışmaların metodolojik karakteristikleri ile ilgili olduğu ve bunun önceki çalışmalarla uyumlu olduğu ifade edilmiştir (60).

### **ETİYOLOJİ**

En çok çalışılan psikiyatrik bozukluklardan biri olmasına rağmen, DEHB'nin kesin nedeni hala bilinmemektedir (61). Bu bozukluk için biyomedikal laboratuvar testi yoktur, tanı, belirtilerin gözlenmesine dayanmaktadır. Fakat ilaç tedavilerindeki etkinlik ve bozukluğun kalıtsal doğası araştırmacıları altta yatan nörobiyolojik etiyojolojiyi incelemeye itmiştir (62). Bozukluğun ortaya çıkmasında genetik, biyolojik ve çevresel faktörler birbirinden ayrılmamıştır, çünkü etkilerinin iç içe geçmiş olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Prenatal sigara maruziyeti veya akran reddi gibi önemli çevresel risk faktörleri ebeveyn ve çocukların genetik eğilimlerinden etkilenmektedir (63). Dolayısıyla, çevresel risklerin DEHB ile ilişkileri tamamen veya kısmen genetik bozukluklar yoluyla ortaya çıkabildiği gibi, çevresel mekanizmalar aracılığıyla genetik riskler fenotip üzerinde etkili olabilir (6). Genetik riskler ayrıca çevresel etkenlere karşı verilen cevabı değiştirerek, bireyin bozukluğa yatkınlığını da değiştirmektedir (64).

### **Genetik**

%76 kalıtsallık ile DEHB, en kalıtsal psikiyatrik bozukluklardan biri olarak kabul edilir (5). Bununla birlikte, DEHB'nin ortaya çıkmasında etkisi olan temel bir genetik risk faktörünün tespit edilmemiş olması, DEHB'nin çoklu genetik risk değişkenleri arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir (6). DEHB'li çocuklarda dopamin ile ilgili yollarda değişikliklerin gözlenmesi ve dopamin agonisti olan metilfenidatın yararlı terapötik etkileri nedeniyle şimdiye dek birçok araştırma dopaminergik sistem ile ilgili genler üzerine odaklanmıştır (65). Yaygın

olarak çalışılan aday genler üzerine yürütülmüş olan bir meta-analiz çalışması, dopamin transporter (DAT1), dopamin reseptörleri (DRD4 ve DRD5) ve serotonin transporter (5HTT) gen varyantları ile DEHB arasında orta derecede ilişki ortaya çıkarmıştır (66). Genom çapında taramalarda da (genome wide association study - GWAS) henüz tek bir aday gen belirlenememiştir (67). Yetersiz örneklem büyüklüklerinin de bu durumla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (6). İleriki bölümlerde DEHB'nin moleküler genetik çalışmalarına daha detaylı değinilecektir.

### **Beyin Yapısı**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nörogörüntüleme teknikleri DEHB tanısı olan çocukların beyinde bir takım morfolojik anormallikleri tanımlamıştır (68). DEHB, hem azalmış global beyin hacmi (69), hem de frontostriatal devreleri oluşturan bölgelerde azalmış gri cevher hacmi gibi spesifik bölgesel anormallikler ile ilişkili bulunmuştur (70). Saptanan diğer bir farklılık da, DEHB'li çocukların kortikal kalınlığındadır (71). Tipik olarak gelişmekte olan çocuklar ile DEHB'li çocukların korteks kalınlıkları karşılaştırıldığında, DEHB grubunda kortikal kalınlığın maksimum kalınlığa kontrollere göre 3 yıl geriden ulaştığı, dolayısıyla DEHB'li çocuklarda kortikal gelişimin geciktiği ifade edilmiştir (72). DEHB'nin etyopatogenezinde, bir takım beyin bölgeleri ve bağlantı devreleriyle ilgili karmaşık yapısal anormalliklerin ortak etkisinin olduğu düşünülmektedir (73). DEHB'li çocukların etkilenmeyen kardeşlerinde de yapısal anomalilerin görülmesi, bu anomalilerden bazılarının genetik temeli olduğunu göstermiştir (74). Bununla birlikte, olumsuz yetiştirme tarzı ile azalmış korteks kalınlığı arasındaki ilişki çevresel etkilerin beyin gelişimindeki rolünü vurgulamaktadır (75).

### **Prenatal Sigara Maruziyeti**

Hamilelik döneminde maternal sigara içimi, çocuklarda DEHB için potansiyel bir çevresel risk faktörü olarak gösterilmiş ve tahmini risk oranı 2.39 olarak hesaplanmıştır (76). Bununla birlikte yeni kanıtlar, bu ilişkinin maternal sigara içiminin fetal beyin gelişimine zararlı etkilerinin değil, karışık genetik veya çevresel faktörlerin bir sonucu olabileceği yönündedir (68). Örneğin bir çalışmada, gebelik sırasında hem annenin hem de babanın sigara içimi ile DEHB arasında ilişki saptanmış ve her iki risk faktörü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirtilmiştir (76). Baba sigara içimi ile çocuktaki DEHB arasındaki ilişki, annelerin gebelik sırasında sigara içmediği ailelerde de bulgulanmıştır. Ek olarak, yardımcı kontrasepsiyon yoluyla oluşan gebeliklerle yapılan çalışmalar genetik olarak ilişkili ve ilişkisiz olan anne-çocuk diadlarını karşılaştırma olanağı sağlamıştır

(6). Bu şekilde tasarlanan çalışmalarla, annenin gebelikte sigara içmesinin yalnızca anneleri ile genetik bağı olan çocuklarda görülen DEHB semptomlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen, hamilelik sırasında sigara içen veya bunu bildiren görece az sayıdaki anne nedeniyle bugüne kadar örneklem boyutları küçük kalmış ve gebelikte sigara içiminin potansiyel çevresel riskleri henüz kesin olarak dışlanamamıştır (61).

### **Prematürite / Düşük Doğum Ağırlığı**

Düşük doğum ağırlığının (DDA) DEHB için artmış bir risk ile bağlantılı olduğu ve preterm doğmuş (26 haftadan küçük olması dolayısıyla DDA olması muhtemel) çocuklarda DEHB görülme olasılığı yaklaşık dört kat daha fazla olarak saptanmıştır. Bu ilişkiyi, erken doğumun mu yoksa küçük vücut boyutunun mu açıkladığını açıklığa kavuşturmak için tasarlanan ve DDA ile erken doğumun bağımsız etkilerini kontrol eden longitudinal bir vaka kontrol çalışmasında, pre-term doğum ile sonraki DEHB semptomları arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, gebelik yaşına göre küçük doğan çocukların, normal doğum ağırlığı olan çocuklara kıyasla, üç kat fazla DEHB tanısı aldıkları belirtilmiştir (77). DDA açısından diskordant monozigot ve dizigot ikizlerde DDA ve DEHB arasındaki birliktelik, bu ilişkiyi açıklayan kafa karıştırıcı olası genetik faktörlerin etkisini ortadan kaldırmıştır (78). Bu ilişkinin arkasındaki mekanizma tam olarak bilinmese de, hayvan çalışmaları fetal büyümedeki kısıtlanmanın beyin gelişimine etkili olabileceğine işaret etmektedir (79).

### **Diyet**

Kesitsel araştırmalar, DEHB olan çocuklarda tipik olarak gelişmekte olan çocuklara kıyasla besinsel eksiklikler gözlemlenmiştir. Bu eksiklikler arasında yağ asitleri (80), çinko (81) ve demir (82) sayılabilir. Buna ek olarak, bazı çalışmalar beslenme eksikliği ile DEHB semptomlarının şiddeti arasında pozitif korelasyon bildirmiştir (81, 83). Fakat bu eksikliklerin DEHB'de nedensel bir faktör olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı ifade edilmektedir (6). Beslenme yetersizliklerinin, olasılıkla çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar nedeniyle tutarlı bir gözleme dayanmadığı belirtilmiştir (82). Diyetin beslenme yetersizliklerinin başlıca nedeni mi olduğu, yoksa DEHB olan bazı çocuklarda besinlerin farklı mı metabolize edildiği anlaşılammıştır (84). Buna rağmen, birçok ebeveyn diyetin çocuklarının DEHB semptomlarını şiddetlendiren bir faktör olduğunu bildirmiştir (85). Suni gıda renklendiricilerinin hem tipik olarak gelişmekte olan çocuklarda (86) hem de yüksek aktivite seviyesine sahip çocuklarda hiperaktiviteyi arttırdığı ancak nispeten küçük

bir etki boyutuna sahip olduğu bulunmuştur (0.28) (87) Dolayısıyla, bazı çocuklarda DEHB semptomlarını hafifletmek için beslenme müdahalesi umut verici bir seçenek olabileceği belirtilmektedir (88).

### **Aile ortamı / ebeveynlik**

Olumsuz aile ortamı ve ebeveynlik tutumları DEHB'li çocukların ailelerinde yaygın olarak görülür (89–91). Bu tür ebeveynlik uygulamalarının DEHB'de nedensel faktör mü olduğu, yoksa olumsuz çocuk davranışlarına yanıt mı olduğu tam olarak ayırt edilememiştir (68). Ebeveynlik ile DEHB arasındaki zamansal ilişkiyi araştıran boylamsal çalışmalar yapılmış, ancak bugüne kadar çelişkili bulgular ortaya çıkmıştır (92, 93). Büyük olasılıkla ebeveynlik ile çocuk davranışı arasındaki ilişki iki yönlü olduğundan, genetik olarak belirlenmiş olumsuz çocuk davranışlarına, ebeveynlerin bu davranışların sürdürümüne veya şiddetinin artışına neden olacak şekilde yanıt verdiklerinin altı çizilmiştir (94). Bu nedenle, ebeveynleri destekleyici ve üretken ebeveynlik yapmaya teşvik etmenin DEHB riskini azaltabileceği belirtilmiştir (95). Ek olarak, ebeveynlik tutumları DEHB'de yaygın olarak görülen karşı gelme davranışları, akademik, sosyal ve bilişsel işlevler gibi yeterince iyi işlemeyen işlev alanlarına da etkisi olabilen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (96, 97). Yüksek kalıtsallık oranları, bir dizi ebeveynin kendilerinin de DEHB olabileceğini ve bu durumun ebeveynlik becerilerini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmüştür. Ebeveynlerdeki DEHB'nin daha olumsuz disiplin uygulamaları ve artmış aile içi çatışmalarla ilişkili olduğu saptanmıştır (98). Çocuğuyla birlikte başvurduğunda, ebeveynlerdeki DEHB'nin de saptanması mümkün olabileceğinden, gerekli durumlarda ebeveynlerin yetişkin DEHB merkezlerine sevk edilmesi önerilmektedir (1).

### **Erken yoksunluk / ihmal**

Uygun olmayan ebeveynlik uygulamalarının DEHB üzerindeki etkisi net olarak bilinmemekle birlikte, şiddetli erken ihmalin daha sonraki DEHB semptomları için bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan güçlü kanıtlar bulunmaktadır (68). Romanya yetimhanelerindeki çocukların maruz kaldığı şiddetli yoksunluk ve ihmalin, daha sonra Birleşik Krallık'taki aileler tarafından evlat edinilmelerine rağmen, ileri dönemde ortaya çıkan dikkatsizlik ve hiperaktivite belirtileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (99).

### **Gen - Çevre Etkileşimi**

DEHB gibi kompleks bozuklukların genellikle genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olarak geliştiği belirtilmiştir (100). Gen çevre



etkileşimlerinin (GxE), neden bazı çocuklar çevresel risklere duyarlıyken, diğerlerinin dirençli olduğunu anlamak için makul bir açıklama olduğu düşünülmektedir (101). Bebeklik döneminlerini inceleyen keşif çalışmaları, belirli genetik değişkenlerin ve çevresel faktörlerin etkileşime girerek DEHB riskini artırdığı koşulları tanımlamaya başlamıştır (64). Ayrıca genler ve çevrenin başka yollarla da örtüşebileceği (gen - çevre korelasyonları, gene - environment correlations; rGE) bildirilmiştir. Örneğin genler bir kişinin maruz kaldığı çevre türünü (alınan ebeveynlik kalitesi vb.) belirleyebilmekte, çevreyle ilgili deneyim de gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir (100). Bu nedenle rGE GxE şeklinde açığa çıkabilir ve gelecekteki çalışmaların potansiyel etkileri açısından araştırmacıların rGE'yi kontrol etmelerinin gerekliliği vurgulanmıştır (101).

## **DEĞERLENDİRME**

DEHB değerlendirilmesi, çocuk ve ebeveynlerle görüşme, gelişimsel ve tıbbi öykünün alınması, öğretmenden bilgi alınması, komorbid tanılarının değerlendirilmesi ve gerekli test ve incelemelerin yapılmasını kapsar. Çocukla yapılan görüşmenin amacı, çocuğun bilişsel ve psikiyatrik durumunu değerlendirmektir. Ebeveynlerle görüşmede, genel psikiyatrik muayene sonrası DSM-5'te yer alan 18 DEHB belirtisi aileyle birlikte değerlendirilir. Tıbbi durum değerlendirilmesinde genel fizik bakı, boy-kilo ölçümü, kan basıncı ve nabız kontrolü istenir. DEHB belirtilerini taklit eden bir bozukluğun varlığı açısından genel sağlık durumunun pediatrist tarafından değerlendirilmesi gerekebilir (102).

### **Tanı Ölçütleri**

DEHB için güncel tanı ölçütleri DSM-5 (1) ve ICD-10 (122) ile belirlenmiştir.

### ***DSM-5'e Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri***

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

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

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

- a. Çoğu kez , ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar
- b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.
- c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.
- d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.
- e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
- f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.
- g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.
- h. Çoğu kez, uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.
- i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanlıktır.

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

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

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.
- b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
- d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
- e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “motor takılmış” gibi davranır.
- f. Çoğu kez aşırı konuşur.

- g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.
  - h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.
  - i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.
- B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.
- C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.
- D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne dair açık kanıtlar vardır.
- E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

#### Belirteçler

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

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

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

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

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

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasında orta bir yerdedir.

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

### **Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri**

G1 Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre evde dikkat, hareketlilik ve impulsivitede (1), (2) ve (3) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü:

- a. Kendiliğinden etkinliklerin süresinin kısa olması;
- b. Sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılma;
- c. Bir etkinlikten diğerine sık geçiş;
- d. Yetişkinlerin düzenlediği görevlerde sürekliliğin olmaması;
- e. Ev ödevleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik.

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçü:

- a. Uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşırı koşma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünme;
- b. Kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;
- c. Görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (örn. sofrada, yolculukta, misafirlikte);
- d. Sınıf içi ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;
- e. Sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma;

3. Ek olarak aşağıdaki impulsivite sorunlarından en az biri:

- a. Oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendine gelmesini beklemede sıklıkla güçlük çekme;
- b. Sıklıkla diğerlerini bölme, araya girme (örn. diğerlerinin oyunlarını ya da konuşmalarını bölme);
- c. Sıklıkla soru tamamlanmadan cevaplamaya çalışma.

G2 Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre okulda ya da kreşte dikkat ve hareketlilikte (1) ve (2) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:

- a. Görevleri tamamlayamama;
- b. Yüksek oranda distraktibilite (örn. çok sık dış uyaranlara yönelme);
- c. Seçime izin verildiğinde etkinlikler arasında sık değişimler;
- d. Oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi.

2. Ve aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

- a. Serbest etkinliğe izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve aşırı hareketlilik (koşma zıplama gibi);
- b. Yapılandırılmış durumlarda belirgin yerinde duramama, kıpır kıpır olma;

- c. Görevler sırasında sıklıkla görevin kesintiye uğraması;
- d. Oturması gerektiğinde sıklıkla oturamama;
- e. Sakince oynamada sıklıkla zorlanma.

G3 Dikkat veya hareketlilikte doğrudan gözlemlenen anormallik. Bu durum çocuğun yaşı ve gelişim düzeyine göre aşırı olmalıdır. Kanıt aşağıdakilerden herhangi biri olabilir:

1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin doğrudan gözlenmesi; sadece anne-baba veya öğretmen bildirim yeterli değildir.
2. Ev ya da okul dışında bir ortamda (örn. klinik veya laboratuvarda) aşırı hareketlilik, işleri bitirmeden bırakma ya da etkinliklerde sürekliliğin olmamasının anormal düzeyde gözlenmesi.
3. Dikkate ilişkin psikometrik test performansında belirgin yetersizliğin olması.

G4 Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (F84), mani (F30), depresif (F32), ya da anksiyete bozukluklarının (F41) tanı ölçütlerini karşılamaz.

G5 Başlangıç yedi yaştan öncedir.

G6 Süre en az altı aydır.

G7 IQ 50'nin üzerindedir.

### **Test ve Ölçekler**

*Ebeveyn ve Öğretmenler tarafından doldurulan DSM-IV Belirti Listesi*, tanı ve tedavinin izleminde en faydalı formların başında gelir. DEHB ile sıklıkla bir arada görülen Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu ile Davranım Bozukluğu tanı kriterlerini de içermektedir (102). Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bu ölçeğin Türkçe geçerlilik – güvenilirliği yapılmış 41 maddelik formu kullanılmaktadır (103).

Yarı yapılandırılmış bir görüşme olan *DEHB Çocuk Değerlendirme (ACE) Uygulaması* sağlık çalışanlarının çocuklarda DEHB değerlendirmesini yapmalarında yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiş bir araçtır. ACE görüşmesi, DEHB'nin temel belirtilerini ve bunların işlevselliği ne kadar bozduğunu değerlendirerek görüşmeciye tanısal süreçte yol gösterir. ACE dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüselliğin temel belirtileriyle örtüşen bir dizi soru sorar. Bu belirtilerin ortaya çıkma şekillerinden tipik örnekler ile görüşmeciye kolaylık sağlar ve klinik yargıya rehberlik eder. Temel belirtilerin iki veya daha fazla ortamda önemli bozulmaya yol açıp açmadığının değerlendirilebilmesi amacıyla ACE her bir belirti için hem ev hem de okul ortamını sorgular. Her ortam için ayrı ayrı örnekler bulunur. Okul dışı etkinlikler ev ortamı ile ilgili örnekler olarak değerlendirilmelidir (104) (ACE'nin Türkçe çevirisi: Prof.Dr. Bengi Semerci).

## **EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE İŞLEVSEL BOZUKLUKLAR**

DEHB'ye klinik değerlendirmeler sırasında belirginleşecek diğer psikiyatrik bozukluklar ve işlevsel bozukluklar sıklıkla eşlik eder. Ebeveynler DEHB belirtilerinden ziyade bu gibi bozukluklar hakkında daha fazla endişe duyabilir ve bu nedenle tedavi planlaması sırasında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir (68).

### **Nöropsikolojik İşlevler**

DEHB'nin nöropsikolojik modelleri DEHB'nin davranışsal ve bilişsel belirtilerini açıklamaya çalışmaktadır. Bunlara yürütücü işlevlerdeki kusurlar (105, 106), ertelemeden kaçınma (107) ve zamansal işlem kusurları (108) dahildir. Yürütücü işlevler engelleyici kontrol ve çalışma belleği de dahil olmak üzere üst düzey bilişsel işlevleri tanımlamak için kullanılır. Yürütücü işlevlerdeki kusurların DEHB'nin nöropsikolojik modellerinde göze çarpan özelliklere sahip olduğu beyin frontal bölgelerinde gözlenen yapısal anormalliklerle tutarlılık gösterdiği saptanmıştır (109). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) verileri, yürütücü işlevleri ölçen görevlerde genellikle zayıf performans sergileyen DEHB'li çocuklarda (110) bu işlevler ile ilgili alanlarda hipo-aktivasyonunu ortaya koymaktadır (111). Davranışsal olarak yürütücü işlevlerdeki kusurlar, okula hazırlık gibi günlük görevleri planlamada ve koordine etmede unutkanlık ve zorlanma olarak kendini gösterebilir. Bununla birlikte DEHB'li çocuklarda nöropsikolojik işlevleri ölçen görevlerde, farklı performanslar gösteren ortaya konulmuş birbirinden ayrı nöropsikolojik profiller izlenmektedir (112). Alternatif teoriler arasında DEHB'li çocukların, daha küçük ve yakın ödülleri, daha büyük ce geç ödüllere tercih ettiklerini gösteren “*ertelemeden kaçınma*” (107) ve geçen zamanı yanlış değerlendirmelerine neden olan “*zamansal işlem kusurları*” bulunmaktadır (113). Bu özellikli kusurun sıra beklemede zorlanma gibi davranışları açıklayabileceği belirtilmiştir (114).

### **Duygusal İşlevsellik**

Duygusal işlevlerde bozukluk da DEHB'nin ortak bir özelliğidir. Çoğu ebeveyn, çocuğunun düşük düzeyde duygusal kontrole sahip olduğunu ve yüksek düzeyde olumsuz duygusallık (öfke, hüsrana) gösterdiğini bildirmektedir (115) DEHB'li çocukların duygu tanıma görevleri sırasında bozukluk gösterdikleri saptanmıştır (116, 117). Tıpkı nöropsikolojik işlevsellikteki gibi, DEHB'de duygusal işlevsellikteki kusurlar da heterojendir. Örneğin duygu bastırma ve ortaya çıkarma görevleri sırasındaki otonomik etkinliklerin analizi, DEHB'li çocuklarda gösterdikleri

sosyal davranış düzeylerine göre farklı uyarılma modellerini ortaya koymuştur (118). DEHB'li çocuklarda duygusal işlemlerin rolünün daha iyi anlaşılmasına ve gelecekteki nöropsikolojik modellere olasılıkla duygusal düzenlemenin dahil edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (119). Bu, bazı çocukların duygusal işlevsellikte kusurlar gösterdikleri, ancak yürütücü işlev ve ertelemeden kaçınmayı içeren nöropsikolojik işlevsellik ölçütlerinde bozulma göstermediklerini ortaya koyan bulgulara uymaktadır (117). Bunlara ilaveten duygusal düzenleme, okuldan atılmalar ve aile ilişkilerindeki zorluklar da dahil olmak üzere daha olumsuz yaşam olaylarını öngörmede anahtar bir faktördür ve müdahalelerde duygusal işlevselliği hedeflemenin önemini vurgulamaktadır (120).

### **Sosyal / Akran İşlevselliği**

DEHB tanılı çocukların genellikle sosyal performansı bozulmuş ve akranları tarafından arkadaş edinilme olasılıklarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (121). DEHB ile ilişkili davranış belirtilerinin sosyal performansı etkilemesi nedeniyle bu çocukların daha az çekici oyun arkadaşı olarak görüldükleri saptanmıştır (122). Örneğin, kombine tip DEHB olan çocuklar sosyal etkileşim sırasında daha agresif ve müdahaleci iken, dikkat eksikliği baskın tip çocuklar geri çekilmiş gibi görünebildikleri ve akranlarına kıyasla etkileşim içinde daha zayıf hafıza özellikleri sergiledikleri ifade edilmiştir (123).

### **Akademik İşlevsellik**

Akademik başarısızlık, DEHB olan çocukların ortak bir özelliğidir ve okul öncesi dönemden (124), ergenliğe kadar saptanmaktadır (26). DEHB akademik becerilerin standartlaştırılmış testlerinde düşük puanlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (125). Dikkat eksikliği ve yürütücü işlev kusuru semptomlarının hiperaktivite veya komorbid yıkıcı davranış semptomlarına kıyasla akademik işlevsellikteki bozulmalarda daha büyük bir rol oynadığı düşünülmektedir (126). DEHB'li çocukların uzman akademik desteğine ihtiyaç duyma, okul yılı tekrarlama veya okuldan erken ayrılma olasılıkları daha yüksektir (127) Bu nedenle, DEHB'li çocuklarda en iyi uzun vadeli sonuçları sağlamak için yapılan müdahalelerin akademik işlevselliği hedef alması çok önemlidir (68).

### **Yıkıcı Davranış Bozuklukları**

DEHB sıklıkla "*Karşıt Olma, Karşı Gelme Bozukluğu*" (KOKB) ve "*Davranış Bozukluğu*" (DB) gibi yıkıcı davranış bozukluklarıyla birlikte görülür. Çocukların% 50'sine DB veya KOKB eşlik ettiği belirtilmiştir (128, 129). Eşlik eden davranışsal bozukluklarla ilişkili uzun dönem olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında

hiperaktivite ve yıkıcı davranışların erken belirtilerini gösteren çocuklarda erken müdahalenin kritik önemi olduğu ifade edilmiştir (130). Ayrıca kanıtlar DEHB tanılı davranış problemleri olan çocukların tedaviye daha dirençli olma eğilimi olduğunu göstermektedir (131).

### **Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları**

Duygudurum bozuklukları (örn. major depresif bozukluk, distimi ve bipolar bozukluk) ve anksiyete bozuklukları (örn. ayrılma kaygısı, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk) DEHB olan çocuklarda yaygın olarak görülmektedir (68). DEHB tanılı 381 okul çağı çocuğunu içeren örneklemin % 50'sinde duygudurum bozukluğu,% 33'ünde anksiyete bozukluğu saptanmıştır (132). Stimulan ilaçlarla tedavi, ileride duygudurum ve anksiyete bozukluklarının gelişme riskini azaltabilmektedir (133). Aynı zamanda, eşlik eden içe yönelim sorunlarını veya anksiyete semptomlarını sergileyen çocukların davranışsal müdahalelere yanıt verdiğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (134).

### **Tik Bozuklukları**

DEHB'li çocuklar komorbid tik bozuklukları veya Tourette sendromu (TS) ile başvurduğu, TS'li çocukların ise % 60-70'inin DEHB için tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir (135). Tiklerin varlığı, farmakolojik tedavinin tik belirtilerini daha da kötüleştirebileceği endişeleri nedeniyle tedavi planlamasını zorlaştırdığı ifade edilmektedir. Fakat metilfenidat ve atomoksetin tedavisinin, tik belirtilerini kötüleştirmeden DEHB için etkili tedaviler olduklarına dair kanıtlar bulunmaktadır (136). DEHB belirtilerinin eşlik ettiği olumsuz etkiler göz önüne alındığında TS'li çocuklarda DEHB semptomlarının tedavisinin önemli olduğu belirtilmiştir (137).

### **Madde Kötüye Kullanımı**

DEHB madde bağımlılığı ile ilgili sorunlarla da ilişkilidir. Madde bağımlılığı bulunan yaklaşık dört hastadan birinde DEHB ek tanısının olduğu saptanmıştır (138). Bu aşamada komorbid DB'nin ne dereceye kadar DEHB ve madde kullanımı arasındaki ilişkiden sorumlu olduğu belirlenememiştir. DB komorbid olan çocukların ileride madde bağımlılığı riskinin daha yüksek olduğu saptanmış (139), ayrıca DEHB'nin madde kötüye kullanımına olan bağımsız etkisi de kanıtlanmıştır (140). Meta-analizler, farmakoterapi tedavisi alan çocukların, almayanlarla karşılaştırıldığında, madde kötüye kullanımı riskinin 1.9 kat azaldığını göstermektedir (141).



## **TEDAVİ**

Semptomların yönetimi ve işlevselliği iyileştirmek için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri mevcuttur. Farmakolojik tedaviler hem stimulan hem de stimulan olmayan seçenekleri içerirken, tavsiye edilen farmakolojik olmayan tedavilere davranışsal ebeveynlik müdahaleleri ve çocuk psikolojik tedavisi dahildir (68).

### **Farmakoterapi**

Farmakoterapinin DEHB belirtilerini kısa vadede iyileştirme etkinliği kanıtlamıştır, dolayısıyla orta ila ağır düzeyde bozulma gösteren okul çağındaki çocuklar için multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası olarak önerilmektedir (1). Bir stimulan olan metilfenidat, DEHB için en çok reçetelenen ilaçtır ve etkisini presinaptik nörona geri alımını bloke ederek hücre dışı dopamin düzeylerini arttırarak göstermektedir (142). Lisdexamfetamin dimesylate (LDX), klinik çalışmalarda etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından kanıtlanmış, sonrasında İngiltere'de alternatif uzun etkili bir stimulan seçeneği olarak DEHB tedavisinde ruhsatlandırılmıştır (143). LDX'in, maksimum tolere edilebilir metilfenidat dozlarından amaçlanan klinik yarar gözlenmediği durumlarda kullanılması önerilmiştir. Atomoksetin stimulan olmayan bir seçenek olarak noradrenalinin hücre dışı düzeylerini arttırarak etki gösterdiği belirtilmiştir (144). Metilfenidata yanıt vermeyen, tolere edilemeyen yan etkiler gösteren veya stimulanların uygun olmayan kullanımı konusunda endişe uyandıran çocuklar için atomoksetinin iyi bir seçenek olduğu ifade edilmektedir (68). Farmakolojik tedavide bir takım istenmeyen yan etkiler bildirilmiştir. Genel olarak bu gibi yan etkiler özellikle amaçlanan tedavi sonuçları elde edilebiliyorsa yönetilmesi önerilmektedir (145). İlaç tedavisinde süreklilik soruna neden olabilir, ancak gün boyunca bir kez alınan uzun süreli ilaç formülasyonlarının bu soruna çözüm olabileceği belirtilmiştir (146). İlaçlar akademik verimliliği ve sınıftaki davranışı geliştirebilir, fakat klinisyenlerin tedavi boyunca hastalara karşı gerçekçi olması önerilmektedir (147).

### **Farmakolojik Olmayan Tedaviler**

DEHB'ye müdahale seçenekleri olarak birtakım farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri mevcuttur. Semptomlar üzerinde daha az kontrol sahibi olmalarına rağmen, klinisyenlerin çeşitli nedenlerle farmakolojik olmayan seçeneklerin de farkında olmaları ve bunlara erişebilmesinin önemi vurgulanmıştır (68). İlk olarak, çok küçük çocuklarda güvenlik ve etkililikleri ile ilgili sorular devam

ederken, medikasyon mevcut durumda okul öncesi çocuklar için önerilmemektedir (148). Davranışsal ebeveyn müdahaleleri, sosyal beceri eğitimi ve bilişsel davranış terapisi İngiltere'de tedavi seçenekleri arasında olarak önerilmektedir (1).

### ***Ebeveynlik Müdahaleleri***

Davranışsal ebeveynlik müdahaleleri çocuklukta DEHB'nun tedavisinde birinci basamak tedavi seçenekleri olarak öneren klavuzlar bulunmaktadır (1). Önerilen müdahaleler sosyal öğrenme ilkelerine dayanır ve çocuğun uygun olmayan ve yıkıcı davranışlarının sıklığını azaltan, uyumsal davranışlarını destekleyen ebeveyn stratejilerini içerir. DEHB için tedavi etkinlikleri daha önceki meta-analizlerle de desteklenmiştir (149).

### ***Sınıf Temelli Müdahaleler***

Problemli sınıf davranışını iyileştirmek için pekiştirme veya koşul temelli programların kullanımını teşvik eder. Sınıf temelli müdahaleler, çocuğun dikkat süresine göre görev süresinin ayarlanması gibi akademik başarıyı artırmayı amaçlayan bileşenleri de içermektedir (124). Bir dizi randomize kontrollü çalışma sınıf temelli müdahalelerin çocuk davranışları üzerine faydalı etkilerini bildirmiştir (150). Günlük rapor kartlarının kullanımı okulda gözlemlenen davranışlar hakkında bilgi sağlamanın yanında, okuldaki müdahalelere ebeveyn desteğini artırarak, ev ile okul arasındaki iletişimi güçlendirebileceği ifade edilmiştir (124).

### ***Çocuk Psikolojisi Terapisi***

DEHB'li çocuklar için psikolojik terapi sosyal beceri eğitimi, öfke yönetimini ve problem çözmeyi içeren oturumlardan oluşmaktadır. Bu tür yaklaşımların bazı DEHB'li çocuklar için önerilmesine rağmen (1), etkinliklerini destekleyen kanıtlar bu aşamada sınırlı olarak saptanmıştır (151, 152).

### ***Diyet***

Sonuga-Barke ve ark. serbest yağ asidi takviyesi ve gıda boyası kısıtlama dışındaki diyet müdahalelerin etki boyutlarının anlamlı olmadığına belirtmişlerdir (88). Meta analizler, bu diyet müdahalelerinin DEHB semptomlarını azaltmada etkili olduğunu, ancak etki boyutlarının küçük olduğunu ve çalışmaya dahil edilenlerin genellikle gıda ile çocuklarının davranışları arasında olumsuz bir bağlantı tarifleyen ailelerle sınırlı olduğu bildirilmiştir (153, 154). Ebeveynlerin yiyecek içecek tüketimi ile çocuğun davranışları arasında bir bağ bildirdikleri durumlarda, klinisyen tarafından bir gıda günlüğü tutmaları konusunda teşvik edilmeleri ve diyetisyene yönlendirilmeleri önerilmiştir (1).

## DEHB'İN MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALARI

### Genetik Bağlantı Çalışmaları

Li ve ark 2014 tarihli gözden geçirme çalışmalarında, 2002 yılından 2014 e kadar yazında yayımlanmış olan 12 GWL ile çalışması ile birlikte toplam 16 bağlantı çalışmasını derlemişlerdir. Bağlantı çalışmaları ile DEHB için 100'den fazla farklı bölge bildirilmiştir. GWL çalışmalarıyla 22 bölge istatistiksel olarak önemli sinyallere sahip bulunmuştur (155) 6q12 ve 4q13.1 (156) bölgelerinin aday bölge bağlantı çalışmaları ile anlamlı oldukları tespit edilmiştir. Bununla birlikte, genel anlamda az sayıda bölgeye ait bulgular tutarlı bir şekilde başka çalışmalarda tekrarlanabilmiştir (155). Zhou ve ark. tarafından yapılan meta-analizde, kromozom 16 üzerinde 64 MB ve 83 MB arasındaki bölge (16q22.1-24.1) için yapılan ilişki çalışmasında tüm genomda anlamlı ilişki bulunmuştur (157) Bu bulgu ilginç ve takip etmeye değer olmasına rağmen, diğer lokuslar için önemli bulguların saptanamaması, pek çok genin orta büyüklükte katkısının olmadığına işaret etmektedir (158). Bu yüzden araştırmacılar iki olasılık üzerinde durmaktadırlar: 1. DEHB yaygın birçok DNA varyantının kümülatif etkileri sonucunda oluşmaktadır ve 2. çoğunda olmasa da ailelerin bazılarında nadir DNA varyantları sonucunda ortaya çıkmaktadır (159).

### Aday-Gen Bağlantı Çalışmaları

GWL çalışmalarının azlığına karşın, pek çok aday gen ilişkilendirme çalışması yapılmıştır (158). Çeşitli meta-analizlerde dopamin D4 reseptör geni (DRD4) (160, 161), Dopamin D5 reseptör geni (DRD5) (160, 162) Dopamin Beta-Hidroksilaz geni (DBH) protein 25 geni (SNAP-25) serotonin taşıyıcı geni (SLC6A4, 5HTTT) ve Serotonin 1B reseptör geni (HTR1B) ile DEHB arasındaki ilişkiye işaret edilmiştir (5). Meta-analizlerde ayrıca DEHB ile Dopamin taşıyıcı geni (SLC6A3, DAT) (160, 163, 164) arasında da bir ilişki olduğu fakat Katekol-O-metiltransferaz (COMT) ile ilişki olmadığı (165) belirtilmiştir. ADHD'nin moleküler genetiğindeki önemli bir gelişme, 51 genin ADHD ile ilişkisi için analiz edildiği "International Multisite ADHD Gene (IMAGE)" projesinin yayınlanmasıyla elde edilmiştir. Bilinen fonksiyonel bölgelerdeki SNP'lere ve SNP etiketlemeye dayanarak DEHB ile ilişkili nörotransmitter yollarının düzenlenmesinde rol alan genler için yüksek yoğunluklu bir SNP haritası oluşturuldu. Bu çalışma bugüne kadar en geniş DEHB hasta setinde yapılan en derin genetik bağlantı araştırmalarından biri olup, DEHB ve 18 gen arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (158).

### ***Dopamin D4 Reseptörü (DRD4)***

Hem noradrenalin hem dopamin, DRD4'ün güçlü agonistleridir (166) ve D4 reseptörünün, beyin görüntüleme ve nöropsikolojik çalışmalar ile DEHB patofizyolojisinde rol oynayan frontal-subkortikal ağlarda yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır (167). Ekson III DRD4 VNTR (variable number tandem repeat)'nin 7 tekrar allelinin azalmış dopamin cevabına neden olduğunun saptandığı çalışmaları (168, 169) takiben yapılan çalışmaları içeren bir meta analizde hem olgu-kontrol hem de aile temelli çalışmalarda 7 tekrar allelinin DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuşlardır (5). Geniş ve kapsamlı IMAGE projesinde ise VNTR ve DEHB ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış ( $p < 0.09$ ), ancak odds oranı (1.18) meta-analizlerde gözlemlenene çok yakın olarak belirtilmiştir (158). 2,090 çocuğun toplanmış analizinde ekson III 48-bp VNTR ile DEHB belirti profilleri veya alt tipleri ile ilişki bulunmamıştır (170).

### ***Dopamin D5 Reseptörü (DRD5)***

Birbirinden bağımsız 14 aile temelli çalışmanın meta-analizi, 148 bp allelinin DEHB ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (odds oranı = 1.2; %95 CI 1.1-1.4) (162). Ayrıca diğer DRD5 belirteçlerinin de DEHB ile ilişkili olduğu bulunmuştur (3' SNP, D4S158 ve *DRD5-PCR1*) (171)

### ***Dopamin Taşıyıcı Geni (DAT1, SLC6A3)***

SLC6A3'ün DEHB için uygun bir aday olduğunu düşündüren birkaç neden bulunmaktadır. DEHB tedavisinde etkili stimulan ilaçlar etkisini dopamin taşıyıcıyı bloke ederek göstermektedir (172). SLC6A3 geni "knockout" farelerde DEHB'yi düşündüren hiperaktivite ve davranış inhibisyonunda yetersizlik gözlenmiştir. Ayrıca bu farelere stimulan verildiğinde hiperaktivitelerinin azaldığı belirtilmiştir (173, 174). İlk olarak aile temelli bir çalışmada (175) ve bir meta-analizde (5) 3'UTR VNTR (variable number tandem repeat)'nin 10-tekrarlı alleli ile DEHB ilişkili olarak saptansa da, biri meta-analiz olmak üzere başka iki çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (160, 163). Bununla birlikte çevresel risk faktörlerinin SLC6A3 ile ilişkili DEHB açısından önemli düzenleyiciler olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmuştur. (176–179).

### ***Dopamin Beta-Hidroksilaz (DBH)***

DBH, dopaminin norepinefrine dönüştürülmesinden sorumlu ilk basamak enzimdir (158). A1 alleli ile DEHB belirtileri arasındaki ilişki DEHB'li çocuklarla yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır (180). Farklı iki çalışmada ise A2 allelinde

artmış ekspresyonu gözlenmiştir (181, 182). Fakat diğer çalışmalar A2 alleli ile DEHB arasında ilişki saptanamamışlardır (183–185).

### ***Monoamin Oksidaz A (MAO-A)***

MAO-A enzimi norepinefrin, dopamin ve serotonin seviyelerini düzenler ve MAO-A “knockout” fareler bu nörotransmitter sistemlerinde çeşitli anormallik gösterir (186) MAO A'daki 30-bp VNTR'nin 4R ve 5R alleleri 133 İsraili ailede yürütülen bir çalışmada DEHB ile ilişkili saptanmıştır (187). İngiliz çocuklarla yapılan bir çalışmada MAO-A'nın hiç bir etkisinin olmadığını saptanmıştır (188). Jiang ve ark. 82 Çinlide intron 2 CA-tekrar mikrosatelinin DEHB ile ilişkili olduğunu saptamış (189), fakat bu sonuç Payton ve ark. tarafından beyaz ırk örneklem ile yapılan çalışmada tekrarlanmamıştır (190). IMAGE çalışması, DEHB ile anlamlı şekilde ilişkisi bulunan beş işaretli SNP belirlemiştir (overlapping 941G>T SNP) (191)

### ***Dopamin D2 Reseptör (DRD2)***

Dopamin D2 reseptörü DEHB’de DRD4 ve DRD5'e göre daha az kapsamlı olarak çalışılmıştır. D2DR'deki TaqIA1 alleli (rs1800497), çoğunluğunda komorbid Tourette sendromu bulunan 104 DEHB tanılı bireyde DEHB ile ilişkili olduğu bulunmuştur (192). Ayrıca bu sonuç hem Comings ve ark. tarafından yapılan çalışmada (193) hem de Sery ve ark. tarafından DEHB tanılı Çekli erkek çocuklarla yapılan çalışmada (194) tekrarlanmıştır. Fakat aile temelli çalışmalar, DRD2 - DEHB ilişkisini desteklememiştir (195–197).

### ***Dopamin D3 Reseptörü (DRD3):***

Alman hastalarla yapılan bir çalışmada Ser9Gly exon 1 polimorfizminin artmış dürtüsellikle ilişkili olduğunun saptanması (198) üzerine, DEHB ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış fakat anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (190, 198, 199).

### ***Katekol-O-metiltransferaz (COMT)***

COMT geni için en yaygın olarak Val108Met polimorfizmi varyantları incelenmiştir (200). Bu polimorfizmin meta analizinde ne olgu-kontrol ne de aile temelli çalışmalarda DEHB ile ilişkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (165). IMAGE projesinde de benzer sonuçlar alınmıştır (191).

### ***Norepinefrin Taşıyıcı Geni (NET;SLC6A2)***

Norepinefrin taşıyıcısını bloke eden ilaçların DEHB tedavisinde faydalı oldukları kanıtlanmıştır (201). SLC6A2 'deki bir SNP Comming ve ark tarafından DEHB ile ilişkili bulunmuş (199) fakat devamında Barr ve ark tarafından yapılan aile temelli çalışmada bu ilişki saptanamamıştır (202).

### ***Serotonin reseptörü 1B (HTR1B)***

Bir çok çalışmada serotonin HTR1B reseptörü, DEHB ile ilişkili saptanmamış olsa da, Hawi ve ark. çok bölgeli bir çalışmada G681C alleli ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (203–205) IMAGE projesi analizleri ise DEHB ile işaretli SNP'ler arasında bir ilişki bulmamıştır (191).

### ***Serotonin transporter (5HTT, SLC6A4)***

SLC6A4'e ait 44-bp in/del promoter polimorfizmi (5HTTLPR) psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (206, 207). 5HTTLPR geninin de içinde olduğu, DEHB üzerine gen etkilerinin araştırıldığı bir meta-analizde uzun alleli için odds oranı 1.31 bulunmuştur (5) Fakat bu bulgu aile temelli çalışmalarda tekrarlanamamıştır (208–210).. IMAGE projesi incelenen SNP'ler ile DEHB arasında bir ilişki saptanamamıştır (191).

### ***Sinaptozomal İlişkili Protein (SNAP-25)***

SNAP-25'i kapsayan kromozom 2q homozigot delesyonu olan farelerde hiperaktivite ve öğrenme güçlükleri belirtilmiştir (211). SNAP-25 genindeki iki SNP'nin (1069T>C ve 1065T>G) incelendiği dört aile-temelli çalışmanın meta-analizinde, DEHB ile ilişkisi bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (212). Fakat IMAGE çalışması SNAP-25'in istatistiksel olarak önemsiz derecede ilişkili olduğunu saptamıştır (191).

### **Tüm Genomda İlişki Çalışmaları (GWAS - Genom wide association study)**

Az sayıdaki GWAS çalışmalarından biri olan IMAGE, potansiyel etkileri için DEHB literatüründeki mevcut aday genleri araştırmış, DRD4, SLC6A3, HTR1B, SLC6A4 ve DBH genlerinin DEHB ile kuvvetli ilişki gösterdiğini saptamıştır (191).

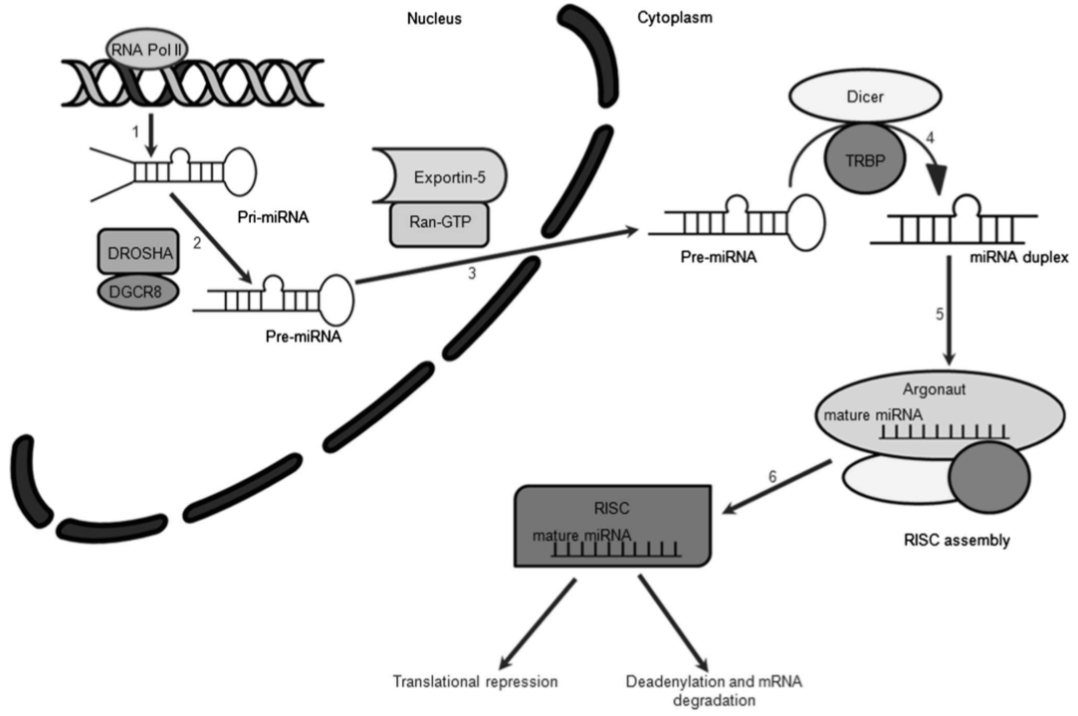
## MikroRNA'LAR VE DEHB'DEKİ ROLLERİ

DEHB'de sözü edilen aday genler, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan plastisitenin, migrasyonun, adezyonunun ve sinyalizasyonun nöronal modülasyonunu içeren heterojen süreçlerle ilişkilidir (7–9). Gelişimsel ve psikiyatrik süreçlerde bu durum kritik öneme sahiptir, çünkü hem genetik hem de çevresel faktörlerdeki ufak değişikliklerin psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği ifade edilmektedir (213). Bu nedenle, gen - çevre etkileşimine ilişkin olarak, yukarıda sözü edilen süreçlerin optimize edilebilmesi, genin düzenleyici unsurlarına bağlıdır; çünkü yaygın fenotipik değişikliklerin birçoğu, gen düzenleyici element varyasyonlarının sonucudur (10, 11). DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, mikro RNA'ların müdahalesi ve RNA düzenleme, psikiyatrik bozukluklarda yer alan dört büyük epigenetik düzenleyici mekanizmadır (11). Bu bağlamda mikroRNA(miRNA, miR)'lar hastalık süreçlerinde rol alabilen potansiyel etkenler olarak ortaya çıkmaktadır. miRNA'lar sadece hücresel işlevlerin düzenlenmesinde görev almamaktadır, aynı zamanda, belirgin bir dizi miRNA disregülasyonu nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olarak saptanmıştır(12–16). miRNAlar evrimsel olarak korunmuş olan küçük RNA türleridir (~ 22 nükleotid); hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesine bağlanarak baskılanmasını veya bozunmasını tetikler, böylece genin transkripsiyon sonrası regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır (214, 215). Bu nedenle post-transkripsiyonel düzenleyiciler olarak da adlandırılmışlardır (212). Bazı durumlarda ise mRNA'nın translasyonunu aktive eder (216). miRNA genleri saç tokası şekline sahip bir primer transkript (pri-miRNA) oluşturmak üzere kopyalanır (215), ardından yaklaşık 70 nükleotid uzunluğunda prekürsör miRNA'yı (pre-miRNA) oluşturmak için Drosha (double-stranded RNA-specific endoribonuclease) ve DGCR8 (8-DiGeorge syndrome critical region protein 8) tarafından çekirdek içerisinde işleme tabi tutulur (217). Pre-miRNA daha sonra Exportin-5 aracılığıyla sitoplazma içine nakledilir ve Dicer (endonükleaz) tarafından ~22 nükleotid çift sarmallı olgun miRNA'ya bölünmesi sağlanır. Bu olgun miRNA'nın sarmallarından biri Dicer, "transaktive eden yanıt RNA bağlama proteini" (transactivating response RNA-binding protein-TRBP) ve Argonaute 2'den oluşan "RNA ile indüklenen sessizleştirme kompleksi"ne (RNA induced silencing complex - RISC) yüklenir (218). RISC'e dahil olan matür miRNA sarmalı, pre-miRNA'nın 3' veya 5' bölgesinden kaynaklanabilir, buna bağlı olarak isimlerine sırasıyla 3p ve 5p

takıları eklenir (219). Bu miRNA yüklü RISC, miRNA çekirdeği bölgesiyle hedef mRNA'ya bağlanır ve gen ekspresyonunu modüle eder (214) (Bkz. Şekil 1).

miRNA'lar, keşifleri sonrasında, bir türe ait sayılarını ve hedeflerini belirlemek, ayrıca hücrel işlevleri düzenleyen etki mekanizmalarını anlamak için çokça çalışılmıştır. Haziran 2014 MiRBase 21. yayınına göre, açıklanmış olgun ve öncü insan miRNA'larının toplam sayısı sırasıyla 2588 ve 1881'dir (219). Tüm protein kodlayan genlerin ~% 50'sinin miRNA'lar tarafından modüle edildiği tahmin edilmektedir (220). miRNA'lar koordineli bir şekilde mRNA'yı modüle etmek için muazzam bir potansiyele sahiptir, çünkü tek bir miRNA birden fazla mRNA hedefine sahip olabilir ve farklı miRNA'lar aynı anda tek bir mRNA'yı hedefleyebilir. miRNA'lar hücre ve doku tipindeki protein profillerini özgül bir şekilde etkiler ve bu nedenle hemen hemen her biyolojik fonksiyona dahil oldukları ileri sürülmektedir (221). Üstelik beyin bilinen miRNA'nın yaklaşık% 70'ini içermektedir (222). Yüzlerce hedef transkriptin stabilitesinin ve translasyonunun modülasyonunu içeren ve böylece tüm gen ağlarını etkileyen miRNA'ların eşsiz eylem şekli, onları nöropsikiyatrik bileşenleri içeren karmaşık nörolojik bozukluklara ait çalışmalar için tercih edilen adaylar haline getirmektedir (223). Daha önce de belirtildiği gibi DEHB için etiyolojide yer alması muhtemel birçok aday geni vardır, fakat tek başına bu genlerin her birinin sadece küçük etkilere sahip olduğu ifade edilmemektedir (221). Yakın zamanda elde edilen bulgular miRNA'ların, şizofreni (224–228), otizm spektrum bozukluğu (229–231), bipolar bozukluk (232, 233), major depresif bozukluk (234, 235), obsesif kompulsif bozukluk (236) vb. diğer psikiyatrik bozukluklarda da olduğu gibi DEHB etyolojisinde ortaya konulan rollerine işaret etmektedir. (17, 237, 238). Bununla birlikte DEHB'de miRNA çalışmaları oldukça yeni bir alandır ve yazında az sayıda çalışma bulunmaktadır.





Şekil 1 - miRNA biyogenez ve fonksiyonu Srivastav S ve ark 2017'den alınmıştır. (221)

DEHB alanında miRNA çalışmaları oldukça yeni bir çalışma konusudur. 2017 yılında yayımlanan bir gözden geçirme çalışması, 1999-2016 Ağustos tarihleri arasında yayımlanmış çalışmaları gözden geçirmiş ve hayvan ve insan çalışmaları dahil, DEHB ve miRNA arasındaki ilişkiyi inceleyen ve işleme kriterlerini karşılayan 9 adet çalışmanın verilerini derlemiştir. (221). Bu çalışmada, DEHB'de hem hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında periferik miRNA düzeylerinde kontrollere göre farklılık bulunduğu ve bunun tanısal amaçla kullanılabileceği düşüncesinin ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, miRNA ilişkili bozulmaların, DEHB ile ilişkisi bilinen bazı genlerin düzenlenme mekanizmalarında aksamalara neden olabileceği belirtilmiş, dolayısı ile miRNA'ların DEHB etiyolojisinde önemli bir role sahip olabileceğinin altı çizilmiştir. Ayrıca şu ana dek yapılan çalışmaların sayısının azlığı ve veriler arasında örtüşme olmadığından meta-analiz yapılamadığı eklenmiştir (221). İnsan çalışmalarında DEHB'li bireylerin periferik kan örneklerinde miR-18a-5p, miR-22-3p, miR-24-3p ve miR-106b-5p, miR-107 düzeylerinin azaldığı, miR-155-5p'nin arttığı (17), periferik kan mononükleer hücrelerinde miR-34b-3p ve miR-34c-3p ekspresyonunun arttığı saptanmış (238), periferik kan lenfositlerinde miR-96i (239) bukkal dokudan alınan örneklerde de miR-641 (240), miR-30b-5p, miR-1301 ve miR-6070'in (241) 3'UTR bağlanma bölgelerinde polimorfizm olduğu

ifade edilmiştir. DEHB hayvan modeli sıçanların beyin dokusunda miR-138-1, miR-296 ve miR-34c'nin azaldığı (242), miR-let-7d'nin arttığı (18) saptanmıştır.

miR-107'nin yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıklar ve beyin hasarıyla ilişkisi olduğu saptanmıştır (243, 244). Kandemir ve ark. periferik kanda miR-107 düzeyinin DEHB'lilerde kontrol grubuna göre azaldığını, ve dolaşımda bulunan miR-107'nin aday biomarker olabileceğini ifade etmişlerdir (17). Ancak bu bulgu henüz yeni çalışmalarla tekrarlanmamıştır (212).

Wu ve ark. DEHB modeli olan SHR beyinlerinin prefrontal korteksinde artmış miR-let-7d saptadıklarını, bunun da Tirozin Hidroksilaz (TH) geni üzerinden DEHB oluşumuna katkıda bulunabileceğini ifade etmişlerdir (18). Çocuklardan oluşan örnekleme yaptıkları çalışmada periferik kanda DEHB olan grupta kontrole göre miR-let-7d düzeylerinin arttığını sptamışlardır (19).

Homer 1a, Homer ailesindeki en önemli iskele proteinlerinden biridir ve glutamaterjik eksitator sinapsların postsinaptik yoğunluğunda bulunur (245). Dopamin, norepinefrin ve glutamat sinyal yollarında rol aldığı bulunmuştur (246, 247). Bu proteinler nörotransmitterlerin nöronlar arası iletimi ile yakından ilişkilidir ve sinaptik plastisitede rol aldıkları belirtilmiştir (248). Homer 1 "knockout" fareler çalışma belleğinde bozulma sergilemektedir (249, 250). Yine Homer1a ekspresyonundaki artışın farelerde kognitif işlevleri iyileştirdiği belirtilmektedir (251). Leber ve ark. şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk hastalarında internöron ve glial hücrelerde kontrollerle karşılaştırdıklarında azalmış Homer1a seviyeleri saptamışlar ve Homer proteinlerinin nöropsikiyatrik patofizyolojide ve tedavide ilgi çeken adaylar olduğunu belirtmişlerdir (252). Yang ve ark tarafından yapılan çalışmada, sıçanların beyin omurilik sıvısına Homer1a'yı sessizleştirmek üzere hedef alan miRNA içeren lentiviral vektör enjekte edilmiş. Ayrıca negatif lentiviral vektör ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Homer1a spesifik miRNA verilen grupta artmış dürtüsellik ve motor aktivite ile birlikte azalmış seçici olmayan dikkat ve öğrenme saptanmıştır. Bu bulgular Homer1a'nın DEHB patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (20). Homer1a'nın miR-5692b tarafından hedef alındığı saptanmıştır (21, 22).

DAT1 ve DRD4 polimorfizmleri genetik DEHB araştırmaları için yaygın olarak araştırılan genlerdir (5, 23, 24). miRNA veritabanına göre DAT1 geni miR-4447 tarafından hedef alınmaktadır (22). Literatürde yayınlanan çalışmalarda miR-4447'nin psikiyatrik bozukluklarda çalışılmadığı, Chron Hastalığı (253) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile ilişkisi araştırıldığı (254) saptanmıştır. miR-124- 3p'nin

DRD4 genini hedef aldığı gösterilmiştir (21). Daha önceki miR-124-3p ile ilgili çalışmalarda nörodejeneratif hastalıklar (255–257), depresif bozukluk (258–261) ve saldırganlık (262) ile ilişkisi araştırılmıştır. Fakat miR-124-3p ve miR-4447'nin DEHB ile ilişkisi araştırılmamıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Amaç

DEHB, oldukça yüksek kalıtsallığı olan bir bozukluk olmakla birlikte, etyopatogenezinde rol oynayan epigenetik mekanizmalar henüz net olarak saptanmış değildir. Post-trankripsiyonel düzenleyiciler olarak bilinen miRNA'lar bu epigenetik mekanizmalar arasında önemli bir yere sahiptir. Ancak, henüz DEHB konusunda yapılmış az sayıda miRNA çalışması mevcuttur ve de DEHB ile ilişkisi çalışmalarla tekrarlanarak kanıtlanmış bulgular son derece kısıtlıdır. Bununla birlikte, şimdiki yazında yer alan veriler, miRNA'ların DEHB tanısında biomarker kullanılabileceğini ve de DEHB tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda DEHB'nin genetik etyopatogenezinde rolü olduğu bilinen DAT-1 ve DRD4 genlerini hedef alan, veritabanlarına göre en kuvvetli ilişkisi olan sırasıyla miR-4447 ve miR-124-3p; yazında DEHB benzeri belirtilerle ilişkili olarak gösterilmiş olan Homer1a genini hedef alan veritabanlarına göre en kuvvetli ilişkisi olan miR-5692b; ayrıca önceki çalışmalarda DEHB ile ilişkili olduğu saptanan miR-107 ve miR-let-7d düzeyleri açısından DEHB ve kontrol grubunu karşılaştırmayı, ayrıca belirtilen miRNA'ların DEHB semptomlarıyla ilişkisini araştırmayı amaçladık. DAT-1 ve DRD-4 genlerinin DEHB ile ilişkisinin gösterilmiş olmasından yola çıkarak, bu genlerin post-trankripsiyonel düzenleyicilerindeki değişikliklerin de DEHB etyopatogenezinde rolü olabileceği hipotezini kurduk. Bildiğimiz kadarıyla yazında miR-4447 ve miR-124-3p'lerinin DEHB ile ilişkisini araştırmış olan başka bir çalışma yer almamaktadır. Homer1a genini hedefleyen miRNA ile miR-107 ve miR-let-7d'nin DEHB ile ilişkisi ise çok kısıtlı sayıda hayvan veya insan çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışma ile bu miRNA'ların DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde etkilenmiş kan düzeylerini bulacağımız hipotezini test ettik.

### Varsayımlar

1. Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki miR-4447, miR-124-3p, miR-5692b, miR-107 ve miR-let-7d miRNA düzeyleri açısından DEHB grubu ile kontrol grubu arasında fark vardır.
2. Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki miR-4447, miR-124-3p, miR-5692b, miR-107 ve miR-let-7d miRNA düzeyleri ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite semptomları arasında ilişki vardır.

### **Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran daha önce herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almamış DEHB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasındaki miR-124-3p, miR-4447, miR-107, miR-let-7d ve miR-5692b miRNAlarının ekspresyon profiller karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 05.04.2016/07 karar numarası ile onay alındı.

### **Araştırmanın Yapıldığı Yer**

Bu araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran hastalar dahil edildi. Moleküler genetik analizler ise Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda tamamlandı.

### **Araştırmanın Evreni**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne Eylül 2016 ile Şubat 2017 tarihleri arasında tedavi için başvuran ve DEHB Bileşik Tip tanısı almış hastalardan, araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 DEHB hastası ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol alındı.

### **Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri**

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne başvuran olgular arasından çalışmaya katılmak isteyen, yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzası alınan, 6-17 yaş arasında olan, kombine tip DEHB tanısı konulan ve herhangi bir psikotrop ilaç kullanım öyküsü olmayan (DEHB medikal tedavisi dahil) 30 hasta ve herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan ve yine psikotrop ilaç kullanım öyküsü olmayan 30 kontrol olgusu dahil edildi. Katılımcıların, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde klinik değerlendirmeleri yapılarak tanıları, ilaç kullanım öyküleri, ardından varsa eşlik eden fiziksel bozukluklar kaydedildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeme, psikotrop ilaç kullanımı, mental retardasyon ve tıbbi kronik hastalık tanısı (DM, astım, kanser, epilepsi vb.) varlığı her iki grup için ortak dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Hasta grubunda, DEHB dışı psikiyatrik rahatsızlık varlığı; kontrol grubunda ise herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı varlığı dışlama kriterleridir.

### **Araştırmanın Yürütülmesi**

Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet, eş hastalıklar gibi bilgiler not edildi. DEHB olan hasta ve sağlıklı kontrol tam kan örneklerinden plazma eldesi yapıldı. Katılımcılardan kan örnekleri alındı, örnekler laboratuvar analizleri yapılma aşamasına gelene dek -80 derecede korundu. Hasta ve kontrol plazmasından EXIQONmiRCURY RNA Isolation Kit ile miRNA'yı da içeren total RNA izolasyonu yapıldı İzole edilen RNA örnekleri önce cDNA sentezi ve sonrasında PCR basamağı için EXIQON miRCURY LNA Universal RT microRNA PCR kitinde kullanıldı. Bu şekilde miRNA ekspresyon profillerinin araştırılması hedeflendi. Serum miR-124- 3p, miR-4447, miR-107, miR-Let- 7d ve miR-5692b düzeyleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

### **Veri Toplama Araçları**

#### ***Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu***

Olguların sosyodemografik verilerinin belirlenebilmesi amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya dahil edilen olgu ve kontrol grubundaki bireyler ve ebeveynlerine yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla çocuğa ait bilgiler (adı, soyadı, doğum tarihi, okulu vb.) ile aileye ait bilgiler (ebeveynlerin yaşları, eğitim düzeyleri, meslekleri vb.) öğrenilerek, sosyodemografik verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. (Bkz Ek 1)

#### ***Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği***

Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Turgay tarafından DSM-IV tanı kriterleri temel alınarak geliştirilmiştir (263). Dikkat eksikliği sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüselliği sorgulayan 3, karşıt olma karşı gelme bozukluğu'nu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 maddeden oluşmaktadır. Her madde için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla seçenekleri bulunmaktadır. Ölçeğin geçerlilik ve güvenirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (103). Mevcut çalışmada DEHB grubundaki çocuklarda Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu tanıları dışlanmış olduğu için, ölçeğin yalnızca dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik alanları kullanılmıştır

#### ***DEHB Çocuk Değerlendirme (ACE) Uygulaması***

Sağlık çalışanlarının çocuklarda DEHB değerlendirmesini yapmalarında yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiş bir araçtır. ACE görüşmesi yarı

yapılandırılmıştır ve DEHB'nin temel belirtilerini ve bunların işlevselliği ne kadar bozduğunu değerlendirerek görüşmeciye tanısal süreçte yol gösterir. ACE dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik'in temel belirtileriyle örtüşen bir dizi soru sorar. Bu belirtilerin ortaya çıkma şekillerinden tipik örnekler ile görüşmeciye kolaylık sağlar ve klinik yargıya rehberlik eder. Temel belirtilerin iki veya daha fazla ortamda önemli bozulmaya yol açıp açmadığının değerlendirilebilmesi amacıyla ACE her bir belirti için hem ev hem de okul ortamını sorgular. Her ortam için ayrı ayrı örnekler bulunur. Okul dışı etkinlikler ev ortamı ile ilgili örnekler olarak değerlendirilmelidir. Bu yarı-yapılandırılmış görüşme DSM-5'e göre DEHB'nin tanısal sorgulanmasına imkan sağlar. Young tarafından geliştirilen ACE'nin Türkçe çevirisi Semerci tarafından yapılmıştır (104).

### **miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü**

#### ***miRNA izolasyonu:***

Hasta ve kontrol plazmasından EXIQON miRCURY RNA Isolation Kit (Exiqon A/S, Vedbaek, Denmark) ile miRNA'yı da içeren total RNA izolasyonu kit üreticisinin yönergesine uyularak yapıldı.

RNA izolasyonu yapılmasında izlenen protokol:

1. 100 µl kan RNase free mikrosantrifüj tüpüne alındı.
2. Kana 350 µl lizis solusyonu eklenip 15 sn vortextlendi.
3. Lizata 200 µl %96-100 etanol eklendi ve 10 sn vortextlendi.
4. Total RNA purifikasyonu için etanollü lizattan 600 µl kolona alındı 1 dk 14000 x g hızında santrifüj yapıldı.
5. Toplama tüpündeki sıvı dökülerek kolon tekrar toplama tüpüne yerleştirildi.
6. 400 µl yıkama solüsyonu kolona alında, 1 dk süre ile 14000 x g hızında santrifüj yapıldı.
7. Toplama tüpündeki sıvı dökülerek, kolon tekrar toplama tüpüne yerleştirildi, 6. ve 7. basamaklar 2 defa daha tekrarlandı.
8. Resinin kuruması için 14000 x g hızında 2 dk santrifüj yapıldı.
9. Toplama tüpü atılarak kolon RNA elüsyonu için elüsyon tüpüne yerleştirildi.
10. Kolona 50 µl elüsyon tamponu eklendi, 2 dk 200 x g hızında santrifüj yapıldıktan sonra 1 dk 14000 x g hızında santrifüj yapıldı.

Her bir örneğin total RNA konsantrasyonları ve 260 ve 280 nm dalga boyundaki absorbans değerleri spektrofotometrik olarak değerleri ölçülmüştür. Elde edilen veriler tablo halinde "bulgular" kısmında verilmiştir. (Tablo 23 ve 24) Hazırlanan örnekler cDNA sentezi basamağı öncesinde -80°C derecede bekletildi.

Örneklerden önce cDNA sentezi basamağı ve sonrasında PCR basamağı için EXIQON miRCURY LNA Universal RT microRNA PCR (Exiqon A/S, Vedbaek, Denmark) kiti kullanılmıştır.

Kitin içeriği:

- Universal cDNA sentez kiti
- RNA Spike in kit
- Exilent SYBR Green Master mix kit
- microRNA primer setleri

#### **cDNA eldesi**

1. Elde edilen örnekler 20 ng/µl kalıp RNA konsantrasyonu içerecek şekilde nuclease free water kullanılarak ayarlandı. Bu karışımdan 2 µl alınarak tüplere konuldu.

2. Tüplere 5 x Reaction buffer (2 µl), nuclease free water (4,5 µl), enzyme mix (1 µl), RNA spike in (0,5 µl) eklenerek her bir tüpte toplam 10 µl hacim elde edildi.

3. Karışım vortexlendi, Thermal Cycler'a konularak 42 °C derecede 60 dk. inkübe edildi, 95 °C derecede 5 dk. reverse transkriptaz ısı ile inaktive edildi, sıcaklık doğrudan 4 °C dereceye düşürüldü.

#### ***Kantitatif Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)***

Kalıp cDNA örnekleri planlanan real-time PCR basamağının hemen öncesinde 1:80 oranında nuclease free water kullanılarak dilüe edildi PCR Master Mix (5 µl), PCR primer seti(1 µl) (Tablo1), dilüe kalıp cDNA (4 µl) eklenerek oluşan karışım 10 µl'lik PCR tüplerine konuldu. Hasta ve kontrollerden elde edilen örnekler her bir miRNA (miR-124- 3p, miR-4447, miR-107, miR-Let- 7d ve miR-5692b) ve kontrol miRNA (u6) için ayrı ayrı hazırlanarak real-time PCR amplifikasyonu uygulandı. QRT-PCR reaksiyonları şu protokol takip edilerek gerçekleştirildi: 40 döngü boyunca 95°C'de 10 dakika, 95°C'de 10 saniye and 60°C'de 1 dakika (ramp-rate 1.6°C/s<sup>6</sup>). (Tablo 2) Real-time PCR reaksiyonları QIAGEN Corbett Rotor-Gene 6000 cihazı (Corbett Research, Australia) kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün miRNA'ların relatif kantasyonu cihaz ile sağlanan Rotor-Gene Q Series Software kullanılarak Cq ve Ct değerleri elde edildi. Böylece miR-124- 3p, miR-4447, miR-107, miR-Let- 7d ve miR-5692b'nin ekspresyon seviyeleri gruplar arasında kıyaslandı.



Tablo 1. qRT-PCR basamağında kullanılan primer prob dizileri

microRNA ismi	Hedef sekansı	Sekans referansı
U6	Referans gen primer seti	
hsa-miR-5692b	AAUAAUAUCACAGUAGGUGU	MIMAT0022497
hsa-miR-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	MIMAT0000065
hsa-miR-124-3p	UAAGGCACGCGGUGAAUGCC	MIMAT0000422
hsa-miR-107	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCA	MIMAT0000104
hsa-miR-4447	GGUGGGGGCUGUUGUUU	MIMAT0018966

Tablo 2. qRT-PCR Protokolü

İşlem Basamağı	Cihaz Ayarları
Polimeraz aktivasyonu / Denatürasyon	95 °C derecede 10 dk.
Amplifikasyon	40 amplifikasyon siklusu 95 °C derecede 10 sn, 60 °C derecede 1 dk, ramp-rate 1.6° C/s <sup>6</sup>

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test (5'in altında beklenen değer olması halinde) ve Yates' Continuity Correction test (Yates' düzeltmeli Ki-kare, 25'in altında gözlenen değer olması halinde) kullanıldı. Korelasyon Analizi kullanıldı. Yaş ve cinsiyet bağımsız değişkenlerinin Normal dağılmayan sayısal değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's bağımlı değişken üzerindeki etkisini ölçmek için ANCOVA kullanıldı.

## BULGULAR

Olgu grubu komorbid ruhsal bozukluğu olmaksızın, daha önce herhangi bir psikotrop kullanımı olmayan kombine tip DEHB tanısı almış 30 çocuktan, kontrol grubu ise 30 sağlıklı gönüllü çocuktan oluşmuştur.

### KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

#### Cinsiyet

Olgu grubunun %23.3'ü (n=7) kız, %76.7'si (n=23) erkek, kontrol grubunun %46.7'si (n=14) kız, %53.3'ü (n=16) erkektir. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri

Cinsiyet	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	N	%	N	%
Erkek	23	76.7	16	53.3	39	65
Kız	7	23.3	14	46.7	21	35
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 3.59$      $p = 0.104$

$\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

#### Yaş

Olgu grubunun yaş ortalaması  $9 \pm 2.70$  (6-16) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $10.4 \pm 3.44$  (6-17) yıldır. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaşları

		Ort $\pm$ SS	Med(min-maks)	z	p
Yaş	Olgu (n=30)	$9 \pm 2.77$	8 (6 - 16)	-1.238	0.216
	Kontrol (n=30)	$10.4 \pm 3.64$	10.5 (6 - 17)		

Mann Whitney U testi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %26.7 (n=8) ilkokul mezunu, %20 (n=6) ortaokul mezunu, %33.3 (n=10) lise mezunu, %16.7 (n=5) yüksekokul mezunudur, %3.3 (n=1) ise okuryazar değildir. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %56.7 (n=17) ilkokul mezunu, %10.0 (n=3) ortaokul mezunu, %16.7 (n=5) lise mezunu, %16.7 (n=5) yüksekokul mezunudur. Kontrol grubunda annesi okur - yazar olmayan katılımcı bulunmamaktadır. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için olgu ve kontrol grubu anne öğrenim düzeyleri, ortaokul/altı ve lise/üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında annelerin eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Olgu grubundaki çocukların babalarının %40.0 (n=12) ilkokul mezunu, %16.72 (n=5) ortaokul mezunu, %20 (n=6) lise mezunu, %23.3 (n=7) yüksekokul mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %43.3 (n=13) ilkokul mezunu, %10.0 (n=3) ortaokul mezunu, %30.0 (n=9) lise mezunu, %16.7 (n=5) yüksekokul mezunudur. Her iki grupta da babası okuryazar olmayan katılımcı bulunmamaktadır. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için olgu ve kontrol grubu baba öğrenim düzeyleri, ortaokul/altı ve lise/üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında babaların eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05, Tablo 5).

Tablo 5. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	n	%	N	%
<b>Anne Eğitimi*</b>						
Ortaokul/altı	15	50	20	66.7	35	58.3
Lise/üstü	15	50	10	33.3	25	41.7
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 1.097$ p = 0.295						
<b>Baba Eğitimi*</b>						
Ortaokul/altı	17	56.7	16	53.3	33	55
Lise/üstü	13	43.3	14	46.7	27	45
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 0,795$ p = 0.067						

\* $\chi^2$  testi yapılmıştır. Yates' süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Anne ve Babaların Çalışma Durumları

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %23.3 (n=7), kontrol grubundaki çocukların annelerinin %53.3 (n=16) çalıştığı saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların babalarının %96.4 (n=29) çalıştığı, %3.6 (n=1) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının %90.0 (n=27) çalıştığı, %10.0 (n=3) çalışmadığı belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları arasında annelerin çalışma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.034). Babaların çalışma durumları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05, Tablo 6).

Tablo 6. Anne-babaların çalışma durumları

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	n	%	N	%
<b>Annenin İş Durumu*</b>						
Çalışıyor	7	23.3	16	53.3	23	38.3
Çalışmıyor	23	76.7	14	46.7	37	61.7
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 4.51$ p = 0.034						
<b>Babanın İş Durumu**</b>						
Çalışıyor	29	96.4	27	90.0	56	92.6
Çalışmıyor	1	3.6	3	10.0	4	7.4
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 0.932$ p = 0.612						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

\*\* Fisher's Exact test uygulanmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı

Olgu grubundaki çocukların ailelerinde ortalama çocuk sayısı 2 (min:1, max:4) iken, kontrol grubunda ortalama çocuk sayısı 2 (min:2, max:4) olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailedeki çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05, Tablo 7).

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı

		Ort $\pm$ SS	Med(min-maks)	z	p
Çocuk sayısı	Olgu (n=30)	2.3 $\pm$ 0.749	2 (1 - 4)	-0.730	0.466
	Kontrol (n=30)	2.4 $\pm$ 0.723	2 (1 - 4)		

Mann Whitney U testi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Aile Yapısı

Olgu grubunun %100'ünün (n=30) çekirdek aile yapısına sahip olduğu bulunmuştur. Bu grupta parçalanmış aile yapısında çocuk saptanmamıştır. Kontrol grubunun ise %90.0'nin (n=27) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %10'unun (n=3) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubu aile yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları

Aile Yapısı	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çekirdek	30	100	27	90	57	95
Parçalanmış*	0	0	3	10	3	5
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 3.15$ $p = 0.237$						

$\chi^2$  testi ve Fisher's Exact test uygulanmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

\*Vefat etmiş ebeveyn bulunan aileler parçalanmış aileye dahil edilmiştir.

### Ailenin Gelir Düzeyi

Aylık gelir düzeyi ailenin belirlemesi esas alınarak 1000 TL'den az, 1000-3000 TL arası, 3000-5000 TL arası ve 5000 TL'den fazla olarak gruplandırılmıştır. Olgu grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %3.3'ü (n=1) 1000 TL'den az, %66.7'si (n=20) 1000-3000 TL arası, %23.3'ü (n=7) 3000-5000 TL arası, %6.7'si (n=2) 5000 TL'den fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %3.3'ünün (n=1) ailesinin gelir düzeyi 1000 TL'den az, %66.7'sinin (n=20) 1000-3000 TL arasında, %20.0'nin (n=6) ise 3000-5000 TL arasında, %10.0'nin (n=3) 5000 TL'den fazla olduğu bulunmuştur. Grupları aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırmak üzere, 3000₺ ve altı ile 3001₺ ve üzeri olarak iki alt gruba bölündü. Olgu ve kontrol grupları aylık gelir düzeyleri açısından eşit olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi

Aylık Gelir Düzeyi	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
3000₺ ve altı	21	70	21	70	42	70
3001₺ ve üzeri	9	30	9	30	18	30
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 0.0$ $p = 1.0$						

### Ailelerin Fiziksel ya da Ruhsal Hastalık Öyküsü

Birinci derece yakınlardaki fiziksel hastalık tanı oranı olgu grubunda %20.0 (n=6), kontrol grubunda %30.0 (n=11) olarak bulunmuştur. Olgu grubundaki çocukların birinci derece akrabalarında ruhsal bozukluk tanısı alma oranı %30.0 (n=9), kontrol grubundaki çocukların birinci derece akrabalarında ruhsal bozukluk tanısı alma oranı ise %20.0 (n=6) olarak bulunmuştur. Birinci derece yakınlarındaki fiziksel ve ruhsal hastalık mevcudiyeti açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların birinci derece akrabalarında fiziksel ve ruhsal hastalık tanısı varlığı

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Fiziksel hastalık</b>						
Var	6	20.0	9	30.0	15	25.0
Yok	24	80.0	21	70.0	45	75.0
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 0.800$ $p = 0.371$						
<b>Ruhsal hastalık öyküsü</b>						
Var	9	30.0	6	20.0	15	25.0
Yok	21	70.0	24	80.0	45	75.0
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 0.800$ $p = 0.371$						

$\chi^2$  testi ve Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır,  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Çocukların Doğum Şekli

Çocukların doğum şekilleri değerlendirildiğinde; olgu grubundakilerin %46.7'sinin (n=14) normal doğum, %53.3'ünün (n=16) sezaryen doğum ile doğdukları saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların %43.3'ünün (n=13) normal doğum, %56.7'sinin (n=17) sezaryen doğum ile doğdukları bulunmuştur. Doğum şekilleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum şekli

Doğum Şekli	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Normal	14	46.7	13	43.3	27	45.0
Sezaryen	16	53.3	17	56.7	33	55.0
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 0.067$  p = 0.795

$\chi^2$  testi ve Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Çocukların Doğum Haftaları

Olgu grubundaki çocukların %83.3'ünün (n=25) term, %16.7'sinin (n=5) preterm doğdukları bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların %93.3'ünün (n=25) term, %6.7'sinin (n=2) preterm doğdukları bulunmuştur. Term ve preterm doğum açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum haftaları

Doğum Haftası	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Term	25	83.3	28	93.3	53	88.3
Preterm	5	16.7	2	6.7	7	11.7
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 1.456$  p = 0.424

$\chi^2$  testi ve Fisher's Exact test uygulanmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Çocukların Doğum Ağırlıkları

Olgu grubundaki çocukların doğum kilolarının gram olarak ortalaması 3100 (1500-4950), kontrol grubunun doğum kilolarının gram olarak ortalaması ise 3050 (2500-4000) bulunmuştur. Doğum kiloları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 13).

Tablo 13. Olgu ve kontrol grubundaki doğum ağırlıkları

	Olgu (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	p	t
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
Doğum ağırlıkları (gr)	3022.6 $\pm$ 784.7	3167.8 $\pm$ 402.59	3095.2 $\pm$ 593.65	0.375	-0.877

Student t testi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Intrauterin(IU) Maternal Sigara Maruziyeti

Çocukların IU maternal sigara maruziyeti ailenin belirlemesi esas alınarak maruziyet yok, sigara dumanına maruziyet, günde 1-5 adet ve günde 5 adetten fazla olarak gruplandırılmıştır. Olgu grubundaki çocukların IU maternal sigara maruziyetleri değerlendirildiğinde; %63.3'ünde (n=19) maruziyet olmadığı, %30.0'ında (n=9) sadece duman maruziyeti olduğu, %3.3'ünde (n=1) annenin günde 1-5 adet sigara içtiği, %3.3'ünde (n=1) annenin günde 5 adetten fazla sigara içtiği bulunmuştur. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %56.7'sinde (n=17) maruziyet olmadığı, %36.7'sinde (n=11) sadece duman maruziyeti olduğu, %6.7'sinde (n=2) annenin günde 1-5 adet sigara içtiği bulunmuştur. Kontrol grubunda annenin gebelikte günde 5 adetten fazla sigara içtiği katılımcı bulunmamıştır. Grupları IU sigara maruziyeti açısından karşılaştırmak üzere; sigara maruziyet öyküsü olanlar ve olmayanlar olarak iki alt gruba bölünmüştür, sigara dumanı maruziyeti olanla ikinci alt gruba dahil edilmiştir (Tablo 14).



Tablo 14. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların IU maternal sigara maruziyeti

IU maternal sigaraya maruziyet öyküsü	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Yok	19	63.3	17	56.7	36	60
Var	11	36.7	13	43.3	24	40
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 0.278$   $p = 0.598$

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır

### Gebelikte Annenin Geçirdiği Hastalık

Olgu grubundaki çocukların annelerinin o gebelikte %30.0'ının (n=9), kontrol grubundakilerin %13.3'ünün (n=4) hastalık geçirdiği bulunmuştur. Olgu grubundakilerin %70.0'ının (n=21), kontrol grubundakilerin %86.7'sinin (n=26) gebelikte hastalık geçirmediği bulunmuştur. (Tablo 15).

Tablo 15. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların annelerinde gebelikte hastalık varlığı

Gebelikte hastalık	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	9	30.0	4	13.3	13	21.7
Yok	21	70.0	26	86.7	47	78.3
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 2.455$   $p = 0.117$

$\chi^2$  testi ve Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Ders Başarısı

Çalışmaya dahil edilen çocukların ders başarıları ailenin belirlemesi esas alınarak pek iyi, iyi, orta, ortanın altı ve zayıf olarak gruplanmıştır. Olgu grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları, %26.7 (n=8) pek iyi, %20.0 (n=6) iyi, %33.3 (n=10) orta, %16.7 (n=5) ortanın altı ve %3.3 (n=1) zayıf olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ders başarıları ise, %60.0 (n=18) pek iyi, %30.0 (n=9) iyi ve %10 (n=3) orta olarak saptanmış, bu grupta ders başarıları ortadan az katılımcı olmadığı belirlenmiştir. Ders başarıları açısından grupları karşılaştırmak

için, ders başarısı iyi ve üzeri olanlar ile orta ve altı olanlar iki alt gruba ayrılmıştır. Olgu grubunda ders başarısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.001) (Tablo 16).

Tablo 16. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ders başarısı

Ders Başarısı	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İyi ve üzeri	14	46.7	27	90	41	68.3
Orta ve altı	16	53.3	3	10	19	31.7
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 13.017$  p = 0.001

$\chi^2$  testi ve Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Okul Ödevlerini Yapabilme Durumları

Ailenin belirlemesi esas alınarak çocukların okul ödevlerini yapabilmeleri çok iyi, iyi, orta, sorunlu ve çok sorunlu olarak gruplara ayrılmıştır. Olgu grubunda çocukların okul ödevlerini yapabilme dağılımları %3.3 (n=1) iyi, ve %33.3 (n=9) orta, %56.7 (n=17) sorunlu ve %10.0 (n=3) çok sorunlu olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ise, %73.3 (n=22) çok iyi, %20.0 (n=6) iyi, %3.3 (n=1) orta ve %3.3 (n=1) olarak bulunmuştur. Olgu grubunda ödev yapılması çok iyi olan katılımcı ve kontrol grubunda ödev yapılması çok sorunlu katılımcı saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grubu ödev yapabilme durumları açısından karşılaştırılmak üzere, ödev yapabilme durumu iyi ve çok iyi olanlar ile orta ve altı olanlar olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Olgu grubunda ödev yapabilme durumu daha kötü saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 17).

Tablo 17. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların okul ödevlerini yapabilme durumları

Ödev yapabilme durumu	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İyi ve üzeri	1	3.3	27	93.3	28	48.3
Orta ve altı	29	96.7	3	6.7	32	51.7
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 48.654$ $p < 0.001$						

### Akran İlişkileri

Ailenin belirlemesi esas alınarak çocukların akran ilişkileri çok iyi, iyi, orta, sorunlu ve çok sorunlu olarak gruplanmıştır. Olgu grubunda çocukların akran ilişkilerinin %3.3'ü (n=1) çok iyi, %33.3'ü (n=10) iyi, ve %33.3'ü (n=10) orta, %30.0'ı (n=5) sorunlu olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ise, %60.0'ı (n=18) çok iyi, %33.3'ü (n=10) iyi, %16.7'si (n=2) orta olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda akran ilişkisi sorunlu katılımcı ve her iki grupta da çok sorunlu katılımcı olmadığı belirlenmiştir. Katılımcılar akran ilişkileri açısından iyi ve üzeri ile orta ve altı olarak iki alt gruba ayrıldığında, olgu grubunda akran ilişkilerinin daha sorunlu olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 18).

Tablo 18. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların akran ilişkileri

Akran ilişkileri	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İyi ve üzeri	11	36.7	28	93.3	39	65
Orta ve altı	19	63.3	2	6.7	21	35
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 21.172$ $p < 0.001$						

### Kardeş İlişkileri

Ailenin belirlemesi esas alınarak çocukların kardeş ilişkileri çok iyi, iyi, orta, sorunlu ve çok sorunlu olarak gruplanmıştır. Olgu grubunda çocukların kardeş ilişkilerinin %7.4'ü (n=2) çok iyi, %25.9'u (n=7) iyi, ve %37.0'ı (n=10) orta, %25.9'u (n=7) sorunlu, %3.3'ü (n=1) çok sorunlu olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki

çocukların ise, %46.7'si (n=14) çok iyi, %40.0'ı (n=10) iyi, %10.0'ı (n=3) orta, %3.3'ü (n=1) sorunlu olarak saptanmıştır. Bu grupta kardeş ilişkisi çok sorunlu katılımcı belirlenmemiştir. Katılımcılar kardeş ilişkileri açısından iyi ve üzeri ile orta ve altı olarak iki alt gruba ayırıldığında, olgu grubunda akran ilişkilerinin daha sorunlu olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 19).

Tablo 19. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların akran ilişkileri

Kardeş ilişkileri	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İyi ve üzeri	9	33.3	26	86.7	35	61.4
Orta ve altı	18	66.7	4	13.3	22	38.6
Toplam	27*	100	30	100	57	100
$\chi^2 = 17.056$ $p < 0.001$						

\*Olgu grubundaki 3 katılımcının tek çocuk olması nedeniyle değerlendirilmeye alınmadı.

#### Evdeki Genel Durumu

Ailenin belirlemesi esas alınarak çocukların ev içindeki genel durumları çok iyi, iyi, orta, sorunlu ve çok sorunlu olarak gruplanmıştır. Olgu grubunda çocukların ev içindeki genel durumlarının dağılımları değerlendirildiğinde; %26.7'si (n=8) iyi, %30.0'ı (n=9) orta, %40.0'ı (n=12) sorunlu, %3.3'ü (n=1) çok sorunlu olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların dağılımları ise, %53.3'ü (n=16) çok iyi, %36.7'si (n=11) iyi, %6.7'si (n=2) orta, %3.3'ü (n=1) sorunlu olarak saptanmıştır. Bu grupta evdeki genel durumu çok sorunlu katılımcısaptanmamıştır. (Tablo 20).

Tablo 20. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların evdeki durumları

Evdeki genel durumu	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İyi ve üzeri	8	26.7	27	90	35	58.3
Orta ve altı	22	83.3	3	10	25	41.7
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 24.754$ $p < 0.001$						

## KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

### Olgu Grubunun Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Açısından Değerlendirilmesi

Olgu grubundaki anneleri, babaları ve öğretmenleri tarafından doldurulan tarama ve değerlendirme ölçeklerinde, her bir madde için işaretlenen puanların toplanması ile alt alanların puanları belirlenmiştir. (Tablo 21).

### Olgu Grubunun ACE Uygulaması Açısından Değerlendirilmesi

Olgu grubundaki katılımcıların anneleri yarı yapılandırılmış bir görüşme şeklinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik için temel belirtileriyle örtüşen, cevabı "evet" veya "hayır" şeklinde olan bir dizi sorular sorulmuştur. ACE ile her bir belirti için hem ev hem de okul ortamını sorgulanmıştır. Bu doğrultuda "evet" verilen her cevap için 1 puan verilmiş, "hayır" cevapları için puan verilmemiştir. ACE sadece olgu grubuna uygulanmıştır. (Tablo 22).

Tablo 21. Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre Olgu Grubu katılımcıların durumları

		Ort ± SS	Med. (min-max)
DE alt alanı (A)	Olgu (n=30)	5.83 ± 2.29	6 (1 - 9)
HA alt alanı (A)	Olgu (n=30)	5.6 ± 2.34	6 (1 - 9)
Toplam (A)	Olgu (n=30)	11 ± 3.89	10 (5 – 18)
DE alt alanı (B)	Olgu (n=27)	5 ± 2.96	5 (0 - 9)
HA alt alanı (B)	Olgu (n=27)	5,19 ± 2.79	5 (0 - 9)
Toplam (B)	Olgu (n=27)	9.7 ± 4.61	9 (0 – 18)
DE alt alanı (Ö)	Olgu (n=21)	6 ± 3.03	8 (1 - 9)
HA alt alanı (Ö)	Olgu (n=21)	5.76 ± 3.13	6 (0 - 9)
Toplam (Ö)	Olgu (n=21)	11.45 ± 4.83	11 (3 – 18)

A: Anne, B: Baba, Ö: Öğretmen tarafından doldurulan ölçekler. DE: Dikkat eksikliği alt alanı puanları, HA: Hiperaktivite / Dürtüsellik alt alanı puanları.

Tablo 22. Olgu grubunun ACE uygulaması açısından durumları

		<b>Ort ± SS</b>	<b>Med.(min-max)</b>
DE Alt alanı Ev	hasta (n=30)	6.93 ± 1.6	7 (4 - 9)
DE Alt alanı Okul	hasta (n=30)	6.93 ± 1.82	7 (2 - 9)
HA Alt alanı Ev	hasta (n=30)	6.43 ± 1.74	6.5 (3 - 9)
HA Alt alanı Okul	hasta (n=30)	5.97 ± 2.16	6 (2 - 9)

DE: ACE uygulamasının dikkat eksikliği alt alanı HA: hiperaktivite / dürtüsellik alt alanı. Ev: Ev ortamında gözlenen belirtiler, Okul: Okul ortamında gözlenenler.

#### **Katılımcılardan Elde Edilen Örneklerin Total RNA konsantrasyonları ve A260 / A 280 oranları**

Katılımcıların periferik kan örneklerinden RNA izolasyonu sonrası elde edilen total RNA konsantrasyonları ve A260 / A280 oranları ölçülmüştür (Tablo 23 ve 24). cDNA sentezi basamağında bu total RNA konsantrasyonları göz önüne alınarak her bir örneğin “nuclease free water” ile 20 ng/µl şablon RNA konsantrasyonu içerecek şekilde ayarlanması sağlanmıştır.

Tablo 23. Olgu grubu total RNA konsantrasyonları ve A260 / A280 oranları

OLGU NO	Total RNA konsantrasyonu	A260 / A280
	(ng/µl)	oranları
1	16.4	1.98
2	12.8	1.8
3	17.8	2.02
4	14.1	2.3
5	17.1	1.9
6	15.2	2.03
7	12.7	1.95
8	17.2	1.87
9	15.3	1.59
10	14.1	1.78
11	9.9	2.2
12	14.3	186
13	16	2.15
14	14.4	1.97
15	16.1	2.04
16	14.7	2.01
17	15.5	1.99
18	18.5	1.12
19	15.8	2.09
20	13.1	2.21
21	13.4	2.04
22	14.8	2.04
23	16.3	1.77
24	9.4	1.98
25	12.4	2.56
26	16.4	1.99
27	15.5	1.88
28	11.3	2.02
29	14.2	1.88
30	13.8	1.99

Tablo 24. Kontrol grubu total RNA konsantrasyonları ve A 260 / A280 oranları

KONTROL NO	Total RNA konsantrasyonu	A260 / A280
	(ng/ µl)	oranları
1	11.6	2.41
2	10.2	2.02
3	7.3	2.2
4	10.2	2.23
5	12.2	2.1
6	12.6	1.99
7	14.6	2.03
8	12	2.05
9	12	2.12
10	8	2.17
11	10.3	2.18
12	12.8	2.05
13	15.6	2.05
14	11	2
15	6.3	1.96
16	16	2.03
17	13	2.29
18	12.5	2.05
19	12.7	2.0
20	12.3	1.83
21	8.1	2.28
22	10.9	2.11
23	8.7	2.35
24	12.4	1.66
25	9.6	1.75
26	10.4	1.97
27	11.4	1.83
28	12.7	1.87
29	11.6	1.78
30	17	1.9



## PERİFERİK KAN miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin RELATİF KANTİTASYON DEĞERLERİNE GÖRE BULGULAR

Örneklemin tamamı miR-5692b relatif kantitasyon değerleri açısından değerlendirildiğinde, olgu grubundaki çocukların aritmetik ortalaması  $928.41 \pm 1563.13$ , kontrol grubundaki çocukların aritmetik ortalaması ise  $126.69 \pm 187.72$  saptanmıştır. Olgu grubunda ortanca değer 344.05, minimum değer 0, maksimum değer 5367.37, kontrol grubunda ortanca değer 4.98, minimum değer 0, maksimum değer 596.34 olarak bulunmuştur. miR-5692b relatif kantitasyon değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmış, olgu grubunun düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ( $p = 0.006$ ) (Tablo 25).

Bütün örneklem miR-let-7d relatif kantitasyon değerleri açısından değerlendirildiğinde, olgu grubundaki çocukların aritmetik ortalaması  $2.54 \pm 2.09$ , kontrol grubundaki çocukların aritmetik ortalaması ise  $9.83 \pm 34.16$  saptanmıştır. Olgu grubunda ortanca değer 1.75, minimum değer 0.49, maksimum değer 8.11, kontrol grubunda ortanca değer 2.58, minimum değer 0.08, maksimum değer 190.02 olarak bulunmuştur. miR-let-7d relatif kantitasyon değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuş, olgu grubunun düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ( $p = 0.017$ ) (Tablo 25).

Örneklemin tamamı miR-124-3p relatif kantitasyon değerleri açısından değerlendirildiğinde, olgu grubundaki çocukların aritmetik ortalaması  $1066.6 \pm 2198.44$ , kontrol grubundaki çocukların aritmetik ortalaması ise  $32.82 \pm 97.51$  saptanmıştır. Olgu grubunda ortanca değer 0.64, minimum değer 0, maksimum değer 8248.98, kontrol grubunda ortanca değer 0, minimum değer 0, maksimum değer 430.54 olarak bulunmuştur. miR-124-3p relatif kantitasyon değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 25).

Örneklemin tümü miR-107 relatif kantitasyon değerleri açısından değerlendirildiğinde, olgu grubundaki çocukların aritmetik ortalaması  $9.67 \pm 15.23$ , kontrol grubundaki çocukların aritmetik ortalaması ise  $8.57 \pm 6.51$  saptanmıştır. Olgu grubunda ortanca değer 4.42, minimum değer 1.49, maksimum değer 83.87, kontrol grubunda ortanca değer 7.52, minimum değer 0.13, maksimum değer 31.56 olarak bulunmuştur. miR-107 relatif kantitasyon değerleri açısından olgu ve kontrol grupları

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 25).

Bütün örneklem miR-4447 relatif kantitasyon değerleri açısından değerlendirildiğinde , olgu grubundaki çocukların aritmetik ortalaması  $527.08 \pm 1079.85$ , kontrol grubundaki çocukların aritmetik ortalaması ise  $417.6 \pm 615.35$  saptanmıştır. Olgu grubunda ortanca değer 50.52, minimum değer 0, maksimum değer 5148.73, kontrol grubunda ortanca değer 163.21, minimum değer 0, maksimum değer 2876.3 olarak bulunmuştur. miR-107 relatif kantitasyon değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 25).

Tablo 25. Olgu ve kontrol gruplarının periferik kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerine göre karşılaştırılması

		Ort $\pm$ SS	Med(min-maks)	z	p
<b>miR-5692b</b>	Olgu (n=30)	928.41 $\pm$ 1563.13	344.05 (0 – 5367.37)	-2.735	<b>0.006</b>
	Kontrol (n=30)	126.69 $\pm$ 187.72	4.98 (0 – 596.34)		
<b>miR-let-7d</b>	Olgu (n=30)	2.54 $\pm$ 2.09	1.75 (0.49 – 8.11)	-2.381	<b>0.017</b>
	Kontrol (n=30)	9.83 $\pm$ 34.16	2.58 (0.08 – 190.02)		
<b>miR-124-3p</b>	Olgu (n=30)	1066.6 $\pm$ 2198.44	0.64 (0 – 8248.98)	-1.301	0.193
	Kontrol (n=30)	32.82 $\pm$ 97.51	0 (0 – 430.54)		
<b>miR-107</b>	Olgu (n=30)	9.67 $\pm$ 15.23	4.42 (1.49 – 83.87)	-1.013	0.311
	Kontrol (n=30)	8.57 $\pm$ 6.51	7,52 (0.13 – 31.56)		
<b>miR-4447</b>	Olgu (n=30)	527.08 $\pm$ 1079.85	50.52 (0 – 5148.73)	-1.042	0.297
	Kontrol (n=30)	417.6 $\pm$ 615.35	163.21 (0 – 2876.3)		

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

ANCOVA ile yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildiğinde, DEHB ile kontrol grubu arasında miR-107 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

ANCOVA testi ile cinsiyet açısından kontrol edildiğinde, DEHB ile kontrol grubu arasında miR-4447 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi**

Olgu grubundaki kızlarda ortalama relatif kantitasyon değeri miR-107 için  $8.78 \pm 6.84$ , miR-124-3p için  $1057.93 \pm 2312.77$ , miR-5692b için  $1026.16 \pm 1914.92$ , miR-let-7d için  $3.26 \pm 2.09$ , miR-4447 için  $46.35 \pm 85.51$  bulunmuştur. Ortanca miR-107 değeri 8.11 (1.49 – 17.63), miR-124-3p değeri 2 (0 – 6208.38), miR-5692b değeri 30,91 (0 – 5220.6), miR-let-7d değeri 2.51 (0.63 – 6.82), miR-4447 değeri 0.01 (0 – 229.13) saptanmıştır. Erkeklerde ise, ortalama relatif kantitasyon değeri miR-107 için  $9.94 \pm 17.11$ , miR-124-3p için  $1069.24 \pm 2216.34$ , miR-5692b için  $898.67 \pm 1488.89$ , miR-let-7d için  $2.32 \pm 2.08$ , miR-4447 için  $673.4 \pm 1199.67$  bulunmuştur. Ortanca miR-107 değeri 4.35 (1.51 – 83.87), miR-124-3p değeri 0 (0 – 8248.98), miR-5692b değeri 359.54 (0.11 – 5367.37), miR-let-7d değeri 1.37 (0.49 – 8.11), miR-4447 değeri 224.41 (0 – 5148.73) saptanmıştır. Olgu grubunda miR-4447'nin relatif kantitasyon değerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (**p = 0.029**) (Tablo 26).

Tablo 26. Olgu grubunda cinsiyet ile periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin ilişkisi

	Cinsiyet	Ort $\pm$ SS	Med. (min-maks)	z	p
<b>miR-107</b>	Erkek	$9.94 \pm 17.11$	4.35 (1.51 – 83.87)	-0.074	0.962
	Kız	$8.78 \pm 6.84$	8.11 (1.49 – 17.63)		
<b>miR-124-3p</b>	Erkek	$1069.24 \pm 2216.34$	0 (0 – 8248.98)	-0.270	0.811
	Kız	$1057.93 \pm 2312.77$	2 (0 – 6208.38)		
<b>miR-5692b</b>	Erkek	$898.67 \pm 1488.89$	359.54 (0.11 – 5367.37)	-0.221	0.848
	Kız	$1026.16 \pm 1914.92$	30.91 (0 – 5220.6)		
<b>miR-let-7d</b>	Erkek	$2.32 \pm 2.08$	1.37 (0.49 – 8.11)	-1.373	0.174
	Kız	$3.26 \pm 2.09$	2.51 (0.63 – 6.82)		
<b>miR-4447</b>	Erkek	$673.4 \pm 1199.67$	224.41 (0 – 5148.73)	-2.158	<b>0.029</b>
	Kız	$46.35 \pm 85.51$	0.01 (0 – 229.13)		

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

Kontrol grubundaki kızlarda ortalama relatif kantitasyon değeri miR-107 için  $11.21 \pm 7.91$ , miR-124-3p için  $11.2 \pm 34.71$ , miR-5692b için  $131.09 \pm 188.29$ , miR-let-7d için  $17.87 \pm 49.69$ , miR-4447 için  $339.88 \pm 406.22$  bulunmuştur. Ortanca miR-107 değeri 9.42 (2.11 – 31.56), miR-124-3p değeri 0 (0 – 130.69), miR-5692b değeri 26.23 (0 – 494.56), miR-let-7d değeri 3,3 (1.44 – 190.02), miR-4447 değeri 252.62 (0 – 1448.15) saptanmıştır. Erkeklerde ise, ortalama relatif kantitasyon değeri miR-107 için  $6.26 \pm 3.93$ , miR-124-3p için  $51.73 \pm 128.53$ , miR-5692b için  $122.84 \pm 193.31$ , miR-let-7d için  $2.8 \pm 1.74$ , miR-4447 için  $485.6 \pm 760.58$  bulunmuştur. Ortanca miR-107 değeri 6.63 (0.13 – 16.45), miR-124-3p değeri 0 (0 – 430.54), miR-5692b değeri 3.12 (0 – 596.34), miR-let-7d değeri 2.46 (0.08 – 6.54), miR-4447 değeri 163.21 (0 – 2876.3) saptanmıştır. Kontrol grubunda miR-107'nin relatif kantitasyon değerinin cinsiyetle ilişkili olduğu saptanılmıştır (**p = 0.035**) (Tablo 27).

Tüm katılımcılar dahil edildiğinde miR-107 ve miR-4447'nin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla  $p=0.063$ ,  $p=0.206$ )

Tablo 27. Kontrol grubunda cinsiyet ile periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin ilişkisi

	Cinsiyet	Ort $\pm$ SS	Med. (min-maks)	z	p
<b>miR-107</b>	Erkek	$6.26 \pm 3.93$	6.63 (0.13 – 16.45)	-2.120	<b>0.035</b>
	Kız	$11.21 \pm 7.91$	9.42 (2.11 – 31.56)		
<b>miR-124-3p</b>	Erkek	$51.73 \pm 128.53$	0 (0 – 430.54)	-0.790	0.448
	Kız	$11.2 \pm 34.71$	0 (0 – 130.69)		
<b>miR-5692b</b>	Erkek	$122.84 \pm 193.31$	3.12 (0 – 596.34)	-0.728	0.473
	Kız	$131.09 \pm 188.29$	26.23 (0 – 494.56)		
<b>miR-let-7d</b>	Erkek	$2.8 \pm 1.74$	2.46 (0.08 – 6.54)	-1.830	0.07
	Kız	$17.87 \pm 49.69$	3,3 (1.44 – 190.02)		
<b>miR-4447</b>	Erkek	$485.6 \pm 760.58$	163.21 (0 – 2876.3)	-0.249	0.822
	Kız	$339.88 \pm 406.22$	252.62 (0 – 1448.15)		

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

Katılımcıların yaşları ile miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; olgu grubunda miR-107 ile yaş arasında negatif korelasyon (**p = 0.023**) (Tablo 28), kontrol grubunda ise pozitif korelasyon saptanmıştır (**p = 0.030**) (Tablo 29). Fakat tüm katılımcılar birlikte yaş ve miRNA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında yaş ile miR-107 arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 30).

Tablo 28. Olgu grubunda periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin yaş ile ilişkisi

Olgu grubu		miR-5692b	miR-let-7d	miR-124-3p	miR-107	miR-4447
Yaş	r	-0.185	-0.269	-0.155	<b>-0.413</b>	-0.328
	p	0.326	0.151	0.414	<b>0.023</b>	0.077
	n	30	30	30	<b>30</b>	30

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayısı

Tablo 29. Kontrol grubunda periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin yaş ile ilişkisi

Kontrol grubu		miR-5692b	miR-let-7d	miR-124-3p	miR-107	miR-4447
Yaş	r	0.053	0.221	-0.275	<b>0.397</b>	0.267
	p	0.781	0.240	0.141	<b>0.030</b>	0.153
	n	30	30	30	<b>30</b>	30

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayıları

Tablo 30. Tüm katılımcıların periferik kan miR-5692b, miR-Let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin relatif kantitasyon değerlerinin yaş ile ilişkisi

		miR-5692b	miR-let-7d	miR-124-3p	miR-107	miR-4447
Yaş	r	-0.111	0.042	-0.190	0.023	-0.035
	p	0.397	0.751	0.145	0.864	0.792
	n	60	60	60	60	60

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayısı

**Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile İlişki**

Katılımcıların serum periferik kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447 relatif kantitasyon değerleri ile dikkat eksikliği puanları ve hiperaktivite/impulsivite puanları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. miR-let-7d ve miR-4447 düzeylerinin belirtilen ölçek puanlarıyla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. miR-124-3p düzeyleri ile öğretmen tarafından doldurulan ölçeğin dikkat eksikliği alt alanı puanları arasında negatif orta düzeyde korelasyon, miR-107 düzeyleri ile öğretmen tarafından doldurulan ölçeğin hiperaktivite / dürtüsellik alt alanı puanları arasında orta kuvette negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.435$ ,  $p=0.048$  ve  $r=-0.565$ ,  $p=0.008$ ) (Tablo 31).

Tablo 31. Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile olgu grubu miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447 relatif kantitasyon değerleri arasındaki ilişki

		miR-5692b	miR-let-7d	miR-124-3p	miR-107	miR-4447
(A) Dikkat Eksikliği Puanı	r	-0.083	-0.016	-0.159	-0.128	-0.108
	p	0.663	0.931	0.402	0.500	0.571
(A) Hiperaktivite / İmpulsivite Puanı	r	0.145	0.178	0.164	-0.028	0.098
	p	0.444	0.346	0.388	0.884	0.607
(A) Toplam Puan	r	0.092	0.109	0.065	-0.114	0.037
	p	0.635	0.573	0.739	0.556	0.849
(B) Dikkat Eksikliği Puanı	r	-0.056	0.123	-0.200	0.038	-0.011
	p	0.782	0.541	0.318	0.851	0.956
(B) Toplam Puan	r	-0.048	0.213	-0.100	0.023	0.094
	p	0.815	0.296	0.628	0.911	0.650
(B) Hiperaktivite / İmpulsivite Puanı	r	-0.073	0.227	0.021	0.040	0.081
	p	0.717	0.254	0.916	0.842	0.688
(Ö) Dikkat Eksikliği Puanı	r	-0.084	-0.296	<b>-0.435*</b>	-0.152	0.048
	p	0.717	0.193	<b>0.048</b>	0.511	0.835
(Ö) Hiperaktivite / İmpulsivite Puanı	r	0.266	-0.404	-0.208	<b>-0.565**</b>	0.073
	p	0.243	0.069	0.366	<b>0.008</b>	0.755
(Ö) Toplam Puan	r	0.120	-0.419	-0.394	-0.410	0.052
	p	0.604	0.058	0.077	0.065	0.824

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayısı, p < 0.05 anlamlıdır

A: Anne, B: Baba, Ö: Öğretmen tarafından doldurulan ölçekler.

**Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin ACE Uygulaması Puanları ile İlişkisi**

Katılımcıların serum periferik kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447 relatif kantitasyon değerleri ile ACE Uygulamasının dikkat eksikliği puanları ve hiperaktivite/impulsivite puanları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hiç bir miRNA düzeyi ile belirtilen ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ( $p>0.005$ ) (Tablo 32).

Tablo 32. Periferik Kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107, miR-4447'nin Relatif Kantitasyon Değerlerinin ACE uygulaması Puanları ile İlişkisi

ACE Alt Alanları		miR-5692b	miR-let-7d	miR-124-3p	miR-107	miR-4447
Ev Dikkat Eksikliği Puanı	r	-0.055	0.079	-0.024	-0.221	-0.174
	p	0.772	0.679	0.902	0.240	0.359
Okul Dikkat Eksikliği Puanı	r	-0.178	-0.028	-0.341	-0.096	-0.116
	p	0.347	0.883	0.065	0.615	0.543
Ev Hiperaktivite / İmpulsivite Puanı	r	0.075	0.161	0.083	0.083	0.153
	p	0.693	0.397	0.663	0.661	0.421
Okul Hiperaktivite / İmpulsivite Puanı	r	0.240	0.076	-0.081	0.070	0.317
	p	0.202	0.689	0.671	0.712	0.087

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayısı



## TARTIŞMA

Önemli bir sağlık sorunu olmasına rağmen DEHB'nin etiyojisi tam olarak aydınlatılmamıştır (61). Ayrıca bugüne kadar güvenilir bir DEHB biomarkerı tanımlanmamıştır (264). Son zamanlarda, miRNA'lar çeşitli hastalıklar için yeni teşhis biomarkerları olarak ortaya çıkmıştır (265). DEHB'nin etiyojisinde miRNA'ların rolü olabileceğine dair de veriler ortaya konmuştur (221). Beyin dokusunun erişilebilir olmaması nedeniyle ve de, klinik çalışmalarda kolay elde edilebildiği için, araştırmalarda çoğunlukla serum / plazma ve mononükleer hücreleri içeren periferik kan örnekleri kullanılmıştır. Çalışmalarda periferik kandaki mononükleer hücrelerdeki transkripsiyonel değişikliklerin beyin moleküler ve hücresel değişimlerini yansıttığı gösterilmiştir (266, 267). Ayrıca miRNA'ların insan plazmasında endojen RNaz aktivitesinden korunmuş olarak kararlı bir biçimde buldukları gösterilmiştir (268). Bu nedenlerle bu araştırmada, çalışmayı hedeflediğimiz miRNA'ların kan dolaşımındaki düzeylerinin DEHB'nin etiyojisine olası katkılarının değerlendirilmesi planlandı. DEHB'nin heterojen doğası gereği ve örneklem sayımızın görece azlığı nedeniyle hasta grubuna sadece kombine alt tip tanıli çocuklar dahil edildi. Psikotrop ilaçların gen regülasyonlarına etkisi nedeniyle hem hasta hem de kontrol grubunda ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

### **Sosyodemografik Verilere İlişkin Bulgular**

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde yapılan değerlendirme sonucunda bileşik alt tip DEHB tanısı alan, başka herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik bozukluk tanısı ve psikotrop ilaç kullanım öyküsü olmayan 6-18 yaş aralığındaki çocuklar olgu grubunu oluşturmuştur. Herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, ilaç kullanımı olmayan sağlıklı çocuk ve ergenler ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki grup için mental retardasyon dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Psikiyatrik eş tanı, psikotrop ilaç kullanımı ve birçok tıbbi hastalık varlığında, periferik kan mononükleer hücre miRNA düzeylerinin değiştiği bilinmektedir. Major depresif bozukluk (269, 270), bipolar bozukluk (271, 272), anksiyete bozuklukları (273, 274), şizofreni (275, 276), post travmatik stres bozukluğu (277) ve otizm (278) gibi psikiyatrik bozukluklarda miRNA seviyelerinde sağlıklı kontrollere göre farklılıklar saptanmıştır. Çeşitli kanser türleri (279), epilepsi (280), kardiyak patolojiler (281) solunum sistemi hastalıkları (282), üriner sistem hastalıkları (283) metabolik sendrom (284) ve çeşitli endokrin bozuklukları (285) gibi bir çok kronik fiziksel

rahatsızlığın miRNA düzeylerini etkilediği bildirilmiştir. Bu bilgiler göz önüne alındığında ek bir psikiyatrik eş tanı ya da bedensel hastalık varlığının çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği için olgu seçimi sırasında katılımcıların tıbbi ve psikiyatrik öyküleri dikkate alınmıştır. Psikotrop ilaçların miRNA düzeyleri üzerine etkisi olduğunun bildirilmesi (286) nedeniyle hem olgu hem de kontrol grubunda psikotrop ilaç kullanım öyküsü olmayan katılımcılar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubunun yaş ortalaması  $9 \pm 2.77$  (6-16) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $10.4 \pm 3.64$  (6-17) yıldır. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. DEHB belirtileri nedeniyle yapılan başvuruların çocuk ve ergenlerde 4-17 yaş arasında değiştiği, en sık başvuru yaşı aralığının ise 9-17 yaş olduğu bildirilmiştir (287). Ülkemizde yürütülen başka bir çalışmada, tüm yaş gruplarında en sık gözlenen tanının DEHB olduğu, DEHB'li çocukların yaş gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında, bozukluğun en sık 7-11 yaş arasındaki çocuklarda saptandığı bulunmuştur (288). Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki çocukların yaş ortalamaları diğer DEHB çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir.

Ebeveynlerin eğitim düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. 8.132 çocuk ve ebeveynlerinin değerlendirildiği geniş katımlı bir çalışmada, DEHB'si olan ve olmayan çocuklar arasında annelerin eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır (289). Bizim bulgularımızın da bu çalışmanın verileri ile tutarlı olduğu düşünülmüştür.

Mesleki durum açısından değerlendirildiğinde olgu ve kontrol grupları arasında annelerin çalışma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ( $p = 0.034$ ), bu bulgumuzun DEHB'li çocukların ebeveynlerinin daha düşük mesleki seviyeleri olduğunu gösteren çalışma (290) ile tutarlı olduğu düşünülmüştür. Fakat babaların çalışma durumları açısından iki grup arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan ailelerin gelir düzeylerine bakıldığında, iki grup arasında eşit dağılım olduğu gözlenmiştir ( $p=1.00$ ). Literatürde düşük sosyoekonomik düzey ile DEHB arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (289, 291). Bizim çalışmamızda DEHB grubunun sosyoekonomik düzeylerinin kontrol grubuna benzer olması ilk bakışta yazın ile uyumlu değil gibi gözükmektedir. Ancak önemli bir çevresel faktör olarak etki edebilen sosyoekonomik düzeyin gruplar arasında farklılaşmaması esasen çalışmamızda metodolojik olarak istenilen bir durumdur.

Olgu ve kontrol grupları ailedeki toplam çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında, kardeş sayısı ortanca değeri her iki grupta da 2 olarak bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. DEHB'li çocuğa sahip ebeveynlerin daha çok ebeveynlik stresi yaşadığı bildirilmesine rağmen (89), kardeş sayısı ile DEHB arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (292).

Olgu ve kontrol grupları arasında aile yapıları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Perales ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, tek ebeveynli ailede yaşayan çocuklarda DEHB görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (293). Derleme türündeki bir başka çalışmada da, tek ebeveyn ile yaşama DEHB ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (289). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında bu yönde bir farklılık bulunmamıştır. Örneklem sayısının azlığı ve de çalışmanın toplum örneklemlerle çalışma olmaması gibi nedenler bu durumla ilişkili olabilir.

Katılımcıların birinci derece yakınlarındaki fiziksel ya da psikiyatrik hastalık varlığı açısından gruplar değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. DEHB'lilerin birinci derece yakınlarında artmış psikiyatrik rahatsızlık görülme sıklığı bildirildiği gibi (294), DEHB ve kontrol grupları arasında birinci derece yakınlarında psikiyatrik bozukluk varlığı açısından anlamlı bir fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur (295, 296). Çalışmamızdaki bulgular, birinci derece akrabalarda psikopatoloji varlığı açısından DEHB ve kontrol grupları arasında fark saptamayan çalışmalarla uyumludur.

Doğum şekilleri açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Talge ve ark. yaptıkları çalışmada sezaryen doğum ile dünyaya gelenlerde daha fazla DEHB semptomu bulgulandığını saptamışlar, fakat prenatal, antepartum ve postnatal faktörlerin de buna katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (297). 1 722 548 çocuktan oluşan kohort çalışmasında sezaryen doğum ile DEHB arasındaki ilişkinin varlığının çelişkili olduğu belirtilmiştir (298). Çalışmamızdaki bulgular da DEHB ile doğum şekli arasında bir ilişki ortaya koymamıştır..

Olgu ve kontrol grubundaki çocuklar doğum haftalarına göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, Heinonen ve ark. tarafından yapılan pre-term doğum ile DEHB semptomları arasında ilişki olmadığını belirten çalışma (77) ile tutarlıdır. Fakat literatürde preterm doğumun DEHB ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (299).

IU maternal sigara maruziyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir çalışma gebelik sırasında annenin sigara içmesinin yalnızca genetik olarak anneleri ile ilişkili olan çocuklarda görülen DEHB semptomlarını artırdığını ortaya koymuştur (61). Buna rağmen hamilelik sırasında sigara içen veya bunu bildiren görece az sayıdaki anne nedeniyle bugüne kadar örneklem boyutları az kalmış ve gebelik sırasında sigaranın potansiyel çevresel riskleri henüz kategorik olarak dışlanamamıştır (61)

Olgu ve kontrol grubu arasında gebelikte maternal hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada gebelikte artmış maternal TSH seviyeleri ile kız çocuklarındaki DEHB arasında ilişki kurulmuş (300), fakat bizim çalışmamızda sadece bir katılımcının gebelikte guatr öyküsü olması nedeniyle benzer bir değerlendirmeyi yapma imkanımız olmamıştır. Park ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise gestasyonel ve perinatal periyod boyunca ortaya çıkan biyolojik çevresel faktörlerle (gebelikte geçirilen hastalık) dikkat eksikliğinin baskın olduğu DEHB alt tipi arasında ilişki gösterilmiştir (301). Bizim çalışmamızda ise yalnızca kombine tip DEHB'si olan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Benzer bir bulgunun bu örnekte gösterilememesi bu durum ile ilişkili olabileceği gibi, örneklem sayısının görece azlığı ile ilişkili de olabilir.

DEHB'li grupta kontrol grubuna göre ders başarısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ( $p<0.001$ ). DEHB'li çocuklarda okuldaki işlevselliğin ve akademik başarının ciddi bir şekilde bozulduğu bilinmektedir (26). Son dönemde yapılan çalışmalar, DEHB'li bireylerde akademik performansın yaşlarına göre daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır (302). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Olgu grubunda ödev yapabilme durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sorunlu olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). DEHB'nin ödev yapma üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (303). Yine bir ikiz çalışmasında da DEHB ile ödev yapmada yaşanan sorunlar arasında ilişki saptanmıştır (304). Mevcut çalışmamızdaki bulgular diğer çalışmalarla benzerlik sergilemektedir.

Katılımcılar akran ilişkileri açısından iyi ve üzeri ile orta ve altı olarak iki alt gruba ayrıldıklarında, olgu grubunda akran ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sorunlu olduğu gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). DEHB tanılı çocukların genellikle sosyal performansının bozulmuş olduğu ve akranları tarafından arkadaş edinilme olasılıklarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (121). Bizim çalışmamıza benzer şekilde kombine tip DEHB tanısı olan çocukların değerlendirildiği bir

çalışmada, bu çocukların kontrollere göre sosyal etkileşim sırasında daha agresif ve müdahaleci oldukları belirtilmiştir (123). Çalışmamızda akran işlevselliğini bozan neden araştırılmamıştır, fakat diğer çalışmalarla benzer şekilde DEHB grubunda akran ilişkilerinin daha sorunlu olduğu gözlenmiştir.

Katılımcılar kardeş ilişkileri açısından iyi ve üzeri ile orta ve altı olarak iki alt gruba ayrılmış, olgu grubunda kardeş ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Çalışmamızda DEHB'li çocuklarda kardeş ilişkilerinde daha sık problem yaşandığını gösteren çalışma (305) ile benzer bulgular elde edilmiştir.

### **miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107 ve miR-4447 Ekspresyon Profillerine İlişkin Bulgular**

DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde, kontrollere kıyasla artmış miR 5692b ve azalmış miR-let-7d periferik kan düzeyleri bulundu. miR 124-3p, miR-107 ve miR-4447 miR24-3p düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**miR-5692b:** Çalışmamızda Homer1a genini hedef alan miR-5692b'nin (21, 22) periferik kan örneklerindeki düzeyi DEHB'li grupta anlamlı olarak artmış saptandı. Homer ailesindeki en önemli iskele proteinlerinden olan Homer 1a'nın (245) dopamin, norepinefrin ve glutamat sinyal yollarında rol aldığı bulunmuştur (246, 247). Ayrıca nörotransmitterlerin nöronlar arası iletimi ile ilişkili olup, sinaptik plastisitede etkili oldukları bildirilmiştir (248). Postsinaptik yoğunluk iskele proteinleri dopaminerjik ve glutaminerjik sinyal yolları arasındaki post-sinaptik ağın temelini oluştururlar. Bu sebeple nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol alabilecekleri belirtilmiştir (247). Homer1a ekspresyonunun MGlur (metabotropic glutamate receptor) uyarılmış hücre içi Ca (+2) salımının modülasyonu, Shank-Homer1b/c etkileşimlerinin bozulması ve postsinaptik bölge moleküler içeriğinin değişimi gibi birden fazla mekanizma aracılığıyla sinaptik yeniden düzenlemede yer alabileceği belirtilmiştir (Shank proteinleri de Homer proteinleri gibi postsinaptik yoğunlukta bulunur ve sinyal iletim sürecinde rol alır) (306, 307). Yapılan çalışmada Homer 1a nöronal proteininin SHR sıçan PFK'sinde ve hipokampusunda önemli ölçüde azalmış saptanmıştır (245, 308, 309). Ayrıca Homer 1 knock out farelerde öğrenmede ve çalışma belleğinde bozulma gözlemlendiği (249, 250), Homer1a ekspresyonunun artışının ise kognitif işlevleri iyileştirdiği bildirilmiştir (251). Uzun dönem potensiyalizasyonu (LTP) hipokampusta hafıza ve öğrenmenin kabul edilen

hücre sinaps modelidir, ayrıca Homer1a ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (310). Yang ve ark. sıçanlarda yaptıkları çalışmada intraserebroventriküler enjeksiyon ile yapay Homer1a'ya spesifik sessizleştirici miRNA verdikleri sıçan grubunda striatum ve hipokampusta Homer1a mRNA ve protein ekspresyonlarında anlamlı bir azalma saptamışlardır. Bu sıçanlarda lokomotor aktivitede artış, öğrenme ve dikkatte azalma gözlemlendiği, fakat intragastrik gavaj ile MPH verildiğinde bu anormal bulgularda düzelme olduğu belirtilmiştir (20). DEHB'li çocukların striatumunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anormalilikler gözlenmiş (311), ayrıca fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında striatumda azalmış kanlanma (312) ve dopamin taşıyıcısına bağlanmada farklılıklar saptanmıştır (313) DEHB'li çocuklar ve adolesanlarda hipokampal hacimde artış saptandığı (314), hipokampal bozuklukların psikostimulanlara yanıt verdiği belirtilmiştir (315). Yine, MPH tedavisiyle dopamin artışına bağlı olarak Homer1a ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (308, 309, 316). Ayrıca MPH'in dikkatle ilişkili kortikostriatal yollarda Homer1a ekspresyonu üzerinden terapötik etkinliğe katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (317). Iasevoli ve ark. antipsikotiklerin de Homer 1 a düzeylerini artırdığını buldukları çalışmalarında, antipsikotiklerin presinaptik D2 blokajı aracılığıyla dopamin salınımını artırarak (318, 319) ve postsinaptik D2 blokajı ile sinaptik dopaminin D1 reseptörlerine kaymasını sağlayarak Homer1a indüksiyonuna sebep olabileceği hipotezini kurmuşlardır (246).

*Homer1* "knock-out" farelerin kokaine şartlandırılmış ödüle artmış hassasiyet ve yanıt gösterdikleri bildirilmiştir (320). Bu bulgu DEHB'nin önemli komplikasyonlardan biri olan madde kötüye kullanımının bir nedeninin de, Homer1a üzerinden ortaya çıkıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Bu nedenlerle, çalışmamızın bulgusundan yola çıkarak, DEHB grubunda saptanan artmış miR-5692b düzeyinin Homer1a ekspresyonunu azaltarak etki etmek yoluyla DEHB etiopatogenezine katkıda bulunuyor olabileceği düşünüldü. Bizim çalışmamızda periferik kan miR-5692b düzeyi ile hipokampus ve striatum gibi beyin bölgelerindeki değişiklikler arasında korelasyon varlığı sorgulanamamıştır. Sonraki çalışmalarda miR-5692b'nin beyin bölgelerindeki olası yapısal değişiklikler arasındaki ilişkinin , ayrıca, antipsikotik tedavisi alan DEHB'li çocuklarda ve madde kullanım bozukluğu eşlik eden DEHB'lilerde miR-5692b kan düzeylerinin araştırılmasına ihtiyaç olabilir. Ayrıca öğrenme üzerinde etkileri göz önüne alındığında, öğrenme zorlukları yaşayan DEHB'li hastalarda veya özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda miR-5692b düzeyinin araştırılması gerekebilir.

**miR-let-7d:** Çalışmamızda hasta grubundan alınan periferik kan örneklerinde kontrol grubuna göre miR-let-7d düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış bulundu. let-7 uygun gelişme için gerekli olan hücre proliferasyonunu ve diferansiasyonunu düzenlemek için birden fazla hedefi kontrol eder (321). Let-7 ailesi üyelerinin miRNA'larının nöronal diferansiasyonda rol alan beyin miRNA'larından olduğu belirtilmektedir (322, 323). Fare embriyoları ile yapılan bir çalışmada nöronal farklılaşma sırasında let-7 ailesinin indüksiyonunda hem transkripsiyonel hem de post - transkripsiyonel kontrol mekanizmaları gösterilmiştir. Bu çalışmada farklılaşmamış hücrelerde olgun let-7 eksikliği saptandığı ve let-7 aktivitesinin nöronal diferansiasyonla paralel olarak arttığı belirtilmiştir (324). Zhao ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada yine let-7d'nin hücre çoğalmasını durdurup, hücreleri nöronal diferansiasyon yönünde ilerlettiği gösterilmiştir (325). Beyindeki sinaptik yoğunluğun yaşla birlikte arttığı bilinmekte ve genellikle trilyonlarca nörolojik bağlantı sonucunda oluşmaktadır. Nöronal ateşlemenin tekrar eden deneyimlerle kalıcı olarak bir ağ kurduğu, bununla birlikte artık kullanılmayan bağlantıların ise "*sinaptik budama*" adı verilen bir süreçle elendiği bilinmektedir (326). Hücre doğumu, nöronal diferansiasyon ve nöronların hedef bölgelere göçü, insanlarda yaşamın ilk birkaç yılında neredeyse tamamlanır. Daha sonra orta çocukluk döneminden başlayarak beyin bölgelerinde kendilerine özgü sinaps ve reseptörlerin aşırı üretimi ve budanması gerçekleşir (327). Serebral korteksin gelişimine ergenlik gibi belirli bir süre boyunca nöronal ölüm ve kullanılmayan sinapsların ortadan kaldırılması eşlik eder. Prefrontal kortekste (PFK) sinaptik yoğunluğu en yüksek değere 3.5 yaşında iken ulaşmakta (yetişkinlerden yaklaşık% 50 daha fazla), ancak ergenlik döneminde kademeli olarak azalmaktadır (328). Çocukluk yıllarında hızla artan prefrontal kortekste sinapsların elenmek üzere seçilme sürecindeki sorunların DEHB'nin ortaya çıkmasında ve yaşam boyu süren fizyopatolojisinde katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu anormal sinaps yapısının DEHB'nin nörobiyolojik modelinde yer aldığı belirtilmiştir (329). Sinaptik aşırı üretim ve budama hatalarının, yaşları eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında DEHB'li çocuklarda gri madde yoğunluğu değişiklikleri olarak görülen beyin bölgelerindeki boyut farklılıklarını (daha küçük kaudat ve kortikal bölgeler ve daha büyük posterior temporal bölge) açıklayabileceği belirtilmektedir (330, 331). Kızlarda, erkeklere kıyasla sinaps ve reseptör aşırı üretimi genellikle daha az boyutta olmaktadır (332). Bu durumun kızların çocuklukta DEHB'den daha az etkilenmesinin nedenlerinden biri olduğu belirtilmektedir (330) Çalışmamızda saptanılan, DEHB'li çocukların periferik kan örneklerindeki miR-let-7d

düzeylerindeki düşüklüğün, etkilenen çocuklardaki nöronal diferansiasyon ve sinaptik budanma mekanizmalarındaki bozulma üzerinden DEHB oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Literatürde miR-let-7d ve DEHB arasındaki ilişkiyi araştıran başka çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmamızdan farklı olarak DEHB ile artmış miR-let-7d düzeyleri ilişkilendirilmiştir. Wu ve ark. DEHB modeli olan SHR sıçanların PFK'inde kontrol grubu sıçanlara göre azalmış TH geni ve artmış miR-let-7d ekspresyonu saptamışlardır. miRNA Let-7d'nin galectin-3'ü downregüle ederek dopamin metabolizmasında önemli olan TH geninin ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Bu sebeple miRNA Let-7d düzeyindeki artışın DEHB gelişimine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (18). Wu ve ark. DEHB'li çocuk ve sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada da dolaşımdaki artmış miR-let-7d ve azalmış galectin-3 düzeyleri ile DEHB arasında ilişki saptamışlardır. Hastaların takiplerinde dolaşımdaki düşük miR-let-7d düzeylerinin daha iyi prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (19). Galectin-3 ekspresyonu ayrıca apoptozis, hücre diferansiasyonu ve transformasyonu gibi bir takım çeşitli normal ve patolojik olan biyolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir (333). Nöronal olarak diferansiye olan sıçan feokromasitoma (PC12) hücrelerinde galectin-3 ekspresyonu için indüksiyon mekanizmaları gösterilmiştir (334). Heterojen bir bozukluk olması dolayısıyla miR-let-7d birden fazla ve farklı yoldan DEHB oluşumuna etki ediyor olabilir. Diğer çalışmalardan farklı olarak DEHB'li çocuklarda kontrollere göre azalmış miR-let-7d düzeyi saptamamızın bir nedeni bu olabilir. Daha önceki çalışmalarda travmatik beyin hasarında serumdaki nöronal işaretçilerin beyin omurilik sıvısında (BOS) da mevcut olduğunu gösterilse de (335, 336), DEHB ve let-7d arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda let-7d düzeyi açısından serum ve BOS arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Ayrıca farklı genetik geçmişlerin ve stresörlerin gen ifadesi üzerinde eşit olmayan etkilere sahip olmasının da bu duruma yol açabileceği düşünülmüştür. DEHB ile ilişkisini araştıran ileriki çalışmalarda, let-7d'nin galectin-3 üzerinden nöronal diferansiasyona etkisinin, dopamin reseptörleriyle ilişkisinin ve serum ile BOS veya beyin dokusundaki miR-let-7d düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasının konuya ışık tutacağı düşünülmüştür.

**miR-124-3p:** miR-124 erişkin insan beyninde en fazla miktarda eksprese edilen mikroRNA olarak bulunmuştur. İnsan genomundaki 3 bağımsız lokustaki üç genin (MIR124-1, MIR124-2 ve MIR124-3) aynı matür miR-124'ü kodladığı



belirtilmiştir (338). Ekspresyon profili, hem beyin gelişiminde hem de olgun nöronal fonksiyonlarda rol oynayabileceğini göstermektedir (339,340). Hayvan deneylerinde, gelişen beyin bölgelerinde ve spinal kordda miR-124 etkisiyle nöronal farklılaşmanın arttığı, hücrenin kendini yenileme işlevinin ve glial diferansiasyonun baskılandığı gösterilmiştir (341–343). Ayrıca miR-124'ün olgun nöronlarda, nörona spesifik gen ekspresyon profillerini sürdürmek gibi belirgin fonksiyonlara sahip olduğu belirtilmiştir (344). Olgun miR-124'ün nörosinyalizasyon ve nöroplastisite ile ilgili çeşitli protein kodlayıcı genlerden BDNF ve DRD4 regülasyonunda değişikliklere neden olduğu saptanmıştır (21,345,346). DRD4'ün DEHB patogenezinde suçlanan genler arasında olduğu ifade edilmektedir (347,348). Bilgimiz dahilinde, çalışmamız şu ana kadar miR-124 ile DEHB arasındaki ilişkiyi sorgulayan tek çalışmadır. Fakat çalışmamızda DRD4 ekspresyon düzeylerini saptayabilmek mümkün olmamıştır. DEHB ve miR-124 arasındaki ilişkiyi inceleyen yeni çalışmalarda beraberinde DRD4 ekspresyon düzeylerinin de ölçülmesinin gerekli olacağı düşünülmüştür.

MDB hastalarıyla yapılan bir çalışmada periferik kanda miR-124 kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Yazarlar bu durumu, miR-124 ekspresyonundaki artışın BDNF'yi downregüle ettiği, bu yüzden MDB patogenezinde katkıda bulunduğu şeklinde açıklamışlardır (258). BDNF'nin ayrıca orta beyin dopaminerjik nöronlarının hayatta kalması ve farklılaşmasında anahtar rol oynadıkları saptanmıştır (349). BDNF yolaklarındaki bozuklukların orta beyinde dopaminerjik disfonksiyona sebep olarak DEHB'de rol oynayabileceği ifade edilmiştir (350,351). Bunlara ek olarak Bahi ve ark. yaptıkları çalışmada sosyal stresin hipokampusta miR-124a düzeylerini arttırarak BDNF'yi azalttığı bunun depresyon benzeri davranışlara neden olduğu, *miR124a-sessizleştiricilerinin* ekspresyonundaki artışın ise bu depresif bulguları düzelttiğini belirtmişlerdir (352). Başka bir çalışmada ise erken yaşam stresinin hipokampüsteki birçok miRNA'nın ekspresyonunu etkilediği bulgulanmıştır (353). Erken yaşam stresinin DEHB etyopatogenezinde katkısı olduğu düşünülmektedir (68,99). miR-124'ün downregülasyonunun, AMPA reseptör kompozisyonunda düzensizliğe neden olarak sosyal işlevsellikte bozulmayla ilişkili olduğu saptanmıştır (257). Sosyal işlevsellikte bozulma DEHB'de sık gözlenen klinik bir durumdur. Ek olarak henüz bulguları ön hazırlık niteliğinde olsa da, bir çalışmada (354) miR-124'ün RGS4 (Regulator Of G Protein Signaling 4) regülasyonunda rol aldığı, RGS4'ün dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) volümü ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (355). DLPFK disfonksiyonu DEHB'de tanımlanmıştır (356). Farklı genlerin miR-124 için bağlanma bölgelerindeki varyantların bilişsel performans ile

ilişkisi olduğu belirtilmiştir (357). miR-124'ün başka bir hedefi olan "IQ Motif Containing GTPase Activating Protein 1" (IQGAP1) (357–359), hücre adezyonu, migrasyonu ve iskeletinde rol alır. Ayrıca öğrenme ve bellek gibi spesifik nöronal işlevlerde rolü olduğu gösterilmiştir (360). Bellek üzerindeki etkisinin N-cadherin hücre iskeleti IQGAP/Erk sinyal yolağı üzerinden olduğu gösterilmiştir (361). IQGAP1 downregülasyonunun uzun dönem bellek kayıplarıyla ilişkili olduğu (362), ayrıca miR-124 dahil, fare nöronlarındaki tüm miRNA repertuarının down regülasyonunun öğrenmeyi ve hafızayı güçlendirdiği bulunmuştur (363). Yang ve ark.'nın yetişkinlerle yaptığı çalışmada miR-124-hedef etkileşimini bozan bir SNP'nin IQGAP1 proteinin ekspresyonunda artışa yol açtığı, bu SNP'yi taşıyan bireylerin "Tactual Performance Testi"nden daha iyi sonuç aldıkları belirtilmiştir (357). Yine CREB (CAMP Responsive Element Binding Protein) geni regülasyonu üzerinden miR-124'ün serotonin-bağımlı-uzun-dönem fasilyasyona etkileri gösterilmiştir (364). miR-124'ün başka bir hedefinin ise NR3C1 (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1) geni olduğu gösterilmiştir (365,366). Glukokortikoid reseptörünü kodlayan NR3C1 geni ve DEHB arasında ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur (242,367).

Eldeki bilgiler doğrultusunda miR-124'ün dopaminerjik nöron sağkalımına, erken strese verilen cevaba ve DLPFK disfonksiyona etkisi ve de DEHB etyopatogenezinde suçlanan genlerle ilişkisi (ör: DRD4, BDNF) nedeniyle DEHB ile ilişkili olabileceği hipotezini kurduk. Ayrıca miR-124'ün DEHB'de sık rastlanılan kognitif ve sosyal işlevsellikte bozulma gibi klinik bulgularla ortaya konulmuş olan ilişkisi de bu hipotezimizi kuvvetlendirmiştir. Olgu grubunda miR-124-3p düzeyleri kontrol grubuna göredaha yüksek saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.193$ ). Bununla birlikte, miR-124-3p düzeyleri ile öğretmenler tarafından doldurulan *DSM-IV Belirti Listesi Dikkat Eksikliği Alt Başlığı* puanları arasında orta düzeyde ilişki saptanmıştır ( $r=-0.435$   $p=0.048$ ). Bu bulgunun miR-124-3p'nin nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini gösteriyor olabileceği düşünülmüştür. Gruplar arasında beklenen anlamlı farklılığın tespit edilememiş olması, sadece kombine tip olguları çalışmaya dahil etmemiz, kognitif işlevsellikte bozulmanın ön planda olduğu dikkat eksikliği baskın olguları dışlamamız ile ilişkili olabilir. Ayrıca örneklem sayımızın az olması da hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıza engel teşkil etmiş olabilir. Bunlarla birlikte ileriki çalışmalarda katılımcıların nörokognitif işlevselliklerini ölçen test

sonuçlarına göre alt gruplara ayrılması ve bu alt grupların miR-124 düzeylerinin karşılaştırılmasının gerekliliği ortaya çıkmıştır.

**miR-107:** Çalışmamızda olgu grubu ve kontrol grubu periferik kan miR-107 düzeyleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde miR-107 düzeyi ve DEHB arasındaki ilişkiyi sorgulayan başka bir çalışmada Kandemir ve ark. DEHB'li çocukların periferik kan örneklerindeki miR-107 düzeyini kontrollere göre azalmış saptamışlardır. Ayrıca 0.448'in altındaki miR-107 düzeylerinin DEHB için pozitif prediktif değerini %70.6, negatif prediktif değerini %86.5 olarak hesaplamışlar, miR-107 düzeyinin biomarker adayı olabileceğini belirtmişlerdir (17). Yazarlar, travmatik beyin hasarı ve nörodejeneratif bozukluklarda miR-107 düzeyinin değişmiş saptanması (244) nedeniyle DEHB'deki minimal beyin değişiklikleri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (17). Çalışmamızda, olgu grubunun *DSM-IV Belirti Listesi* ölçekleri değerlendirildiğinde, miR-107 düzeyleri ile öğretmen tarafından doldurulan *DSM-IV Belirti Listesi Hiperaktivite Alt Başlığı* puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.565$ ,  $p=0.008$ ). Başka bir ifadeyle, hiperaktivite-impulsivite ilişkili semptomlar arttıkça, miR-107 düzeylerinde düşme olmaktadır. Bu bulgu, Kandemir ve arkadaşlarının DEHB'li olgularda azalmış buldukları miR-107 düzeyleri ile uyumlu gözükmemektedir (17). Literatürde, miR-107 ekspresyonundaki artışın sebep olduğu değişiklikler gösterilmiştir. miR-107'nin hedeflerinden biri olan Progranulin (GRN)'de azalmaya sebep olduğu belirtilmiş, GRN'nin glukoz metabolizması, nöroinflamasyon ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinden sorumlu genlerden biri olduğuna dair bulgular saptanmıştır (244). GRN'nin anti-inflamatuar etkinliği bilinmemektedir (368). GRN geninde delesyonu olan fare makrofajlarında pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunda artış gösterilmiştir (369). Benzer şekilde DEHB'li çocuklarda pro-inflamatuar sitokinlerin 4 kat daha artmış olduğu, bunun kronik bağışıklık aracılı nörolojik inflamasyona neden olabileceği belirtilmiştir. Sitokinlerin aşırı üretiminin beyin dokusunda kronik inflamasyona neden olabileceği ve bunun gri madde heterotopisi ve azalmış kortikal hacim bulgularıyla tutarlı olduğu ifade edilmiştir (370). Literatürde nörodejeneratif bozukluklar, şizofreni ve bipolar bozukluk ile GRN ilişkisi çalışılmış olmasına rağmen, bilgimize göre DEHB ile ilişkisi çalışılmamıştır. miR-107'nin GRN aracılığıyla DEHB'nin inflamatuvar mekanizmalarına katkısını daha iyi açıklayabilmek için DEHB'li bireylerde GRN ve miR-107 düzeylerini sorgulayan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

GRN'nin nörit büyümesini ve nöronal diferansiasyonu arttırdığı gösterilmiştir (370). GRN delesyonu olan farelerde hippocampal bölgede azalmış dendritik uzunluk ve dendritik çıkıntı (spine) yoğunluğu saptanmıştır (371). Dendritik çıkıntılarının bilhassa kognitif defisitler içeren birçok nöropsikiyatrik bozukluk için yaygın bir substrat olarak işlev görebileceği belirtilmiştir (372). Kim ve ark. DEHB tedavisinde yaygın olarak kullanılan MPH'in dendritik çıkıntı oluşumunu arttırdığını göstermişlerdir (373). miR-107'nin dendritik çıkıntılara etkisi üzerinden DEHB kliniği ve patogenezi ile ilişkisini sorgulayan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Hippokampal öğrenmeyi ve hafızayı test eden "*Morris Su Labirent*" deneyinde GRN delesyonu olan sıçanlarda bozukluklar saptanmış (374), bu bulgunun frontotemporal lobar dejenerasyonun kliniği ile tutarlı olduğu belirtilmiştir (368). DEHB'ye sıkça eşlik eden davranım bozukluğu (375) ile frontotemporal bölgeyi inceleyen bir çalışmada, DB tanılı ergenlerde frontotemporal beyaz maddede mikrostrüktürel anormallikler saptanmıştır (376). Çalışmamızda nörogörüntüleme ile beyin bölgelerindeki değişiklikleri saptama imkanımız olmamıştır. Özellikle DB eşlik eden DEHB'lilerde nörogörüntüleme yöntemleriyle beyin bölgelerindeki değişikliklerle birlikte miR-107 düzeylerinin çalışılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubu açısından periferik kan miR-107 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmada, grupların yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, hem olgu grubunda ( $p = 0.023$ ) hem de kontrol grubunda ( $p = 0.030$ ) periferik kan miR-107 düzeyleri ile yaş arasında korelasyon saptanmıştır. Noren Hooten ve ark. yaptıkları çalışmada miR-107 düzeyinin yaşla azaldığını göstermişlerdir (378). Fakat tüm katılımcılar dahil edildiğinde yaş ile periferik kan miR-107 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine de mevcut bilgilerimize dayanarak ileriki çalışmalarda yaşın miR-107 üzerinde etkisinin göz önünde tutulmasının faydalı olacağı düşünülmüştür. Ayrıca kontrol grubunda cinsiyete göre miR-107 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı bulunmuştur. Bu nedenle hem yaşın hem de cinsiyetin karıştırıcı etkileri olabileceği düşünülmüş, ANCOVA ile yaş ve cinsiyet etkileri kontrol edilerek grup karşılaştırmaları yapılmış, yine, DEHB ile kontrol grubu arasında miR-107 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca bu durum kontrol grubundaki cinsiyete göre farklılaşma yalnızca DEHB'li olgular ele alındığında ya da her iki grup katılımcıları birlikte

değerlendirildiğinde oluşmamaktadır. ( $p>0.05$ ). miR-107'nin cinsiyet ve yaşla ilişkisini sorgulayan daha büyük katılımcı sayıları ile oluşturulacak çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

**miR-4447:** miRNA veritabanına göre DAT1 geni miR-4447 tarafından hedef alınmaktadır (22). DAT1 geninin DEHB ve diğer psikiyatrik rahatsızlıklar üzerine etkisi belirtilmesine rağmen (379), bildiğimiz kadarı ile çalışmamız miR-4447'nin hem DEHB hem de psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilişkisini sorgulayan ilk çalışmadır. DAT1'deki farklı varyasyonların DEHB ile ilişkili beyin bölgelerinde işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (380). DAT1 genini hedef almasına karşılık, çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında periferik kan miR-4447 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. miR-4447'nin olgu grubunda cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı ( $p=0.029$ ) saptanmış, bu nedenle tüm katılımcılar dahil edilerek miR-4447'nin cinsiyetle ilişkisi değerlendirilmiş ve, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olmakla birlikte, ANCOVA ile cinsiyet etkisi kontrol edildiğinde, DEHB ile kontrol grubu arasında miR-4447 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

miRNA veritabanına göre DAT1'in ayrıca miR-3173 ve miR-6799 tarafından da hedef alındığı belirtilmiştir (22). Ayrıca DAT1 VNTR polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki saptayan bir çalışmada, VNTR'da miR-1972, miR-30b-5p, miR-1301 and miR-6070 için bağlanma bölgeleri bulunmuş ve bu miRNA'ların DEHB ile ilişkisinin çalışılması önerilmiştir (241). Mevcut çalışmada sadece miR-4447 düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve DEHB ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleriki çalışmalarda daha büyük bir örneklemin, miRNA düzeyleri ile birlikte DAT1 ekspresyon seviyelerinin ölçülmesinin ve önerilen diğer miRNA düzeylerinin de araştırılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma, miRNA'ların psikotrop ilaç geliştirme için yeni bir hedef ve DEHB patogenezi için biyolojik bir marker olarak önemine dikkat çeken literatürdeki diğer çalışmaların vurgusunu destekler nitelikte bulgular ortaya koymuştur. Posttranskripsiyonel faktörler olarak miRNA'ların, protein translasyonu üzerine regülatör etkileri, nöronal plastisite, modifikasyon ve farklılaşmada önemlidir. Bu mekanizmalarla miRNA'ların DEHB etiolojisinde yer buluyor olmaları kuvvetle muhtemel gözükmemektedir.

Çalışmadaki sonuçlar değerlendirilirken örneklem büyüklüğündeki kısıtlılığımız akılda tutulmalıdır. Ayrıca epigenetik çalışmalarda etnisite de etkili

olabilmektedir. Bu araştırma, Türk örnekleminde çocuk ve ergen yaş grubunda klinik örneklerden katılımcılar ile yürütülmüş bir çalışmadır. İleride toplum örneklemleri daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak ve daha fazla sayıda aday miRNA'nın araştırıldığı çalışmalar miRNA- DEHB ilişkisi konusundaki bilgilerimizi genişletecektir. Ayrıca, miRNA değerlendirmesine eş zamanlı olarak nörokognitif testler, nörogörüntüleme ile beynin yapısını değerlendirme, gen çalışmasına imkan sağlayan ya da gen ürünü proteinlerin miktarını ölçebildiğimiz ürünlerin düzeyini belirleyebilmeye olanak sağlayan çalışmalar DEHB etiopatogenezini bütüncül olarak kavrayabilmede önemli olacak gibi gözükmektedir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde periferik kan miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107 ve miR-4447 düzeylerinin değerlendirilerek bu parametrelerin etyopatogenezdeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ✓ 6-17 yaş arası sadece DEHB tanısını karşılayan 30 çocuk ve 30 kontrol grubu çocuk çalışmaya katılmıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki ailelerin çocuk sayıları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında aile yapısı ya da aile gelir düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.
- ✓ Ailede fiziksel ya da ruhsal hastalık varlığı açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir.
- ✓ Olgu grubunun ders başarısı, ödev yapma becerisi, akran ve kardeş ilişkileri açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha çok sorunla karşılaştığı belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında miR-124-3p, miR-107 ve miR-4447 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.
- ✓ Olgu grubunda miR-5692b düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek, miR-let-7d düzeyleri ise kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.
- ✓ Olgu grubunda miR-4447 düzeyinin erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- ✓ Kontrol grubunda miR-107 düzeyinin kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- ✓ Yaş ile miR-107 düzeyi arasında olgu grubunda negatif , kontrol grubunda pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur.
- ✓ Tüm örnekleme cinsiyet ve yaş ile serum miR-5692b, miR-let-7d, miR-124-3p, miR-107 ve miR-4447 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- ✓ miR-107 düzeyleri ile öğretmen tarafından doldurulan “Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama

*ve Değerlendirme Ölçeği*"nin hiperaktivite / dürtüsellik alt alanı puanları arasında ilişki saptanmıştır.

- ✓ miR-124-3p düzeyleri ile öğretmen tarafından doldurulan "*Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği*"nin dikkat eksikliği alt alanı puanları arasında ilişki saptanmıştır.



## KAYNAKLAR

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. *Natl Clin Pract Guidel.* 72: Available at: <http://publications.nice.org.uk/atte>.
2. American Psychiatric Association (2013): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, 2013th ed. American Psychiatric Publishing. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J RL (2007): The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 164: 942–948.
4. Leung AK LHK (n.d.): Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Adv Pediatr.* 63: 255–280.
5. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005): Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 57: 1313–1323.
6. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K (2013): Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 54: 3–16.
7. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, *et al.* (2015): Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One.* 10: e0122501.
8. Cristino AS, Williams SM, Hawi Z, An J-Y, Bellgrove MA, Schwartz CE, *et al.* (2014): Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. *Mol Psychiatry.* 19: 294–301.
9. Qian G, Lu L, Qiujin Q (2014): Advances in molecular genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder in China. *Shanghai Arch.* . Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194002/>.
10. Stranger B, Nica A, Forrest M, Dimas A, Bird C (2007): Population genomics of human gene expression. *Nat Genet.* 39: 1217–1224.
11. Mostafavi-Abdolmaleky H, Glatt SJ, Tsuang MT (2011): Epigenetics in Psychiatry. *Epigenetic Asp Chronic Dis.* London: Springer London, pp 163–174.
12. Abdolmaleky HM (2014): Horizons of psychiatric genetics and epigenetics: Where are we and where are we heading? *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 8: 1–10.
13. Alural B, Genc S, Haggarty SJ (2017): Diagnostic and therapeutic potential of microRNAs in neuropsychiatric disorders: Past, present, and future. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 73: 87–103.
14. Geaghan M, Cairns MJ (2015): MicroRNA and Posttranscriptional Dysregulation in Psychiatry. *Biol Psychiatry.* 78: 231–239.
15. Maffioletti E, Tardito D, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L (2014): Micro spies from the brain to the periphery: new clues from studies on microRNAs in neuropsychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 8. doi: 10.3389/fncel.2014.00075.
16. Sun E, Shi Y (2015): MicroRNAs: Small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases. *Exp Neurol.* 268: 46–53.
17. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay OI, Karababa TF, Kandemir SB, *et al.* (2014): Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett.* 580: 158–162.

18. Wu L, Zhao Q, Zhu X, Peng M, Jia C, Wu W, *et al.* (2010): A novel function of MicroRNA Let-7d in regulation of galectin-3 expression in attention deficit hyperactivity disorder rat brain. *Brain Pathol.* 20: 1042–1054.
19. Wu LH, Peng M, Yu M, Zhao QL, Li C, Jin YT, *et al.* (2015): Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *NeuroMolecular Med.* 17: 137–146.
20. Yang L, Hong Q, Zhang M, Liu X, Pan XQ, Guo M, *et al.* (2013): The role of Homer 1a in increasing locomotor activity and non-selective attention, and impairing learning and memory abilities. *Brain Res.* 1515: 39–47.
21. Dweep H, Gretz N (2015): miRWalk2.0: a comprehensive atlas of microRNA-target interactions. *Nat Methods.* 12: 697–697.
22. Wong N, Wang XW (2015): miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. *Nucleic Acids Res.* 43: D146–D152.
23. THAPAR A, LANGLEY K, OWEN MJ, O'DONOVAN MC (2007): Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 37. doi: 10.1017/S0033291707000773.
24. Archer T, Oscar-Berman M, Blum K, Berman MO (2011): Epigenetics in developmental disorder: ADHD and endophenotypes. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2: 1–17.
25. Davidson M a (2008): ADHD in adults: a review of the literature. *J Atten Disord.* 11: 628–41.
26. Frazier TW, Youngstrom EA, Glutting JJ, Watkins MW (2007): ADHD and Achievement: Meta-Analysis of the Child, Adolescent, and Adult Literatures and a Concomitant Study With College Students. *J Learn Disabil.* 40: 49–65.
27. T. K, J. H, H. D, J.A. R-Q, D. W, C. P (2012): The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents. *Int Arch Occup Environ Health.* 85: 837–847.
28. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL (2008): Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: A prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res.* 160: 237–246.
29. Molina BS, Pelham W.E. J (2003): Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol.* 112: 497–507.
30. Barkley RA, Murphy K, Kwasnik D (1996): Psychological adjustment and adaptive impairments in young adults with ADHD. *J Atten Disord.* 1: 41–54.
31. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE SJ (2006): Young adult outcome of attention-deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med.* 36.
32. Ferguson JH (2000): National institutes of health consensus development conference statement: Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 39: 182–193.
33. Lesesne C, Abramowitz A, Perou R, Brann E (2000): Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda. . Retrieved from <http://www.cdc.gov/ncbddd/ADHD/dadphra.htm>.
34. Palmer ED, Finger S (2001): An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798). *Child Psychol Psychiatry Rev.* 6: 66–73.
35. Lange K, Reichl S, Lange K, Tucha L, Tucha O (2010): The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2: 241–255.
36. Still GF (1902): The goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet.* 1: 1008–1012, 1077–1082, 1163–1168.
37. Barkley RA (2006): Attention-deficit/hyperactivity disorder: a handbook for diagnostic and treatment. .

38. Tredgold AF (1908): Mental deficiency (amentia). .
39. V C, von Economo C, V C (1931): Encephalitis lethargica: its sequelae and treatment. *South Med J.* 24.
40. Ross & Ross, S. A. DM (1976): Hyperactivity: Research, theory, and action. .
41. Rothenberger A, Neumärker K-J (2005): Wissenschaftsgeschichte der ADHS. . doi: 10.1007/3-7985-1553-0.
42. Kramer F PH (1932): Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. Aus der Psychiatrischen und Nerven-Klinik der Charite. *Mschr Psychiat Neurol.* 82: 21–40.
43. Bradley C (1973): The Behavior of Children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry.* 94: 577–585.
44. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ (2004): Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol.* 19: 151–180.
45. Morton WA, Stockton GG (2000): Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2: 159–164.
46. Meltzer H (1950): Psychopathology and Education of the Brain-Injured Child: Review. *J Educ Psychol.* 41: 123–124.
47. Bax M, MacKeith R (1963): Minimal cerebral dysfunction. Little Club Clinics in Developmental Medicine. .
48. Conners C (2000): Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Historical Development and Overview. *J Atten Disord.* 3: 173–191.
49. American Psychiatric Association (1968): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - II)*. Washington DC.
50. Volkmar FR (2003): Changing perspectives on ADHD. *Am J Psychiatry.* 160: 1025–1027.
51. Douglas VI (1972): Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci Can des Sci du Comport.* 4: 259–282.
52. American Psychiatric Association (1980): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III)*. Washington, DC Am Psychiatr Assoc. . doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
53. American Psychiatric Association (1987): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R*, 3rd Edn Re. Washington DC.
54. Biederman J, Faraone S V, Keenan K, Knee D, Tsuang MT (1990): Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Amer ....* 29: 526–533.
55. Döpfner M, Schürmann S, Lehmkuhl G (1997): *Hyperkinetische Störungen. Fallb der Klin Kinderpsychologie Erklärungsansätze und Interv.* .
56. BB L, B A, K M, J B, L G, GW H, *et al.* (1994): DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry.* 151: 1673–1685.
57. American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. .
58. American Psychiatric Association (2000): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*, 4th edn Te. Washington, DC Am Psychiatr Assoc. Washington DC).
59. Willcutt EG (2012): The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics.* 9: 490–499.
60. Polanczyk G V., Willcutt EG, Salum G a., Kieling C, Rohde L a. (2014): ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 43: 434–442.
61. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, *et al.* (2009):

- Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*. 66: 722–727.
62. Tripp G, Wickens JR (2009): Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 57: 579–589.
  63. Rutter M (2006): *Genes and behavior: nature--nurture interplay explained*. Blackwell Pub.
  64. Nigg J, Nikolas M, Burt SA (2010): Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49: 863–873.
  65. Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone S V., Dougherty DD, Bonab AA, Fischman AJ (2005): In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry*. 57: 1293–1300.
  66. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID (2009): Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 126: 51–90.
  67. Franke B, Neale B, Faraone S (2009): Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 126: 13–50.
  68. Tarver J, Daley D, Sayal K (2014): Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care, Heal Dev*. 40: 762–774.
  69. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, *et al.* (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 288: 1740–8.
  70. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D (2011): Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 168: 1154–1163.
  71. Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, Toro R, Groom MJ, Scerif G, *et al.* (2010): Cortical Gray Matter in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Structural Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49: 229–238.
  72. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, *et al.* (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci*. 104: 19649–19654.
  73. Cortese S (2012): The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 16: 422–433.
  74. Durston S, Pol HEH, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, *et al.* (2004): Magnetic Resonance Imaging of Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 43: 332–340.
  75. McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA (2014): Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: A neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 76: 629–638.
  76. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A (2005): Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 57: 359–371.
  77. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen A-K, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, *et al.* (2010): Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *BMC Pediatr*. 10: 91.
  78. Hultman CM, Torráng A, Tuvblad C, Cnattingius S, Larsson J-O, Lichtenstein P (2007): Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood

- and early adolescence: a prospective Swedish twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 46: 370–377.
79. Mallard EC, Waldvogel HJ, Williams CE, Faull RLM, Gluckman PD (1995): Repeated asphyxia causes loss of striatal projection neurons in the fetal sheep brain. *Neuroscience*. 65: 827–836.
  80. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR (1995): Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*. 62: 761–768.
  81. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro R a, Bozzolo DR, *et al.* (2005): Serum Zinc Correlates with Parent- and Teacher-Rated Inattention in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 15: 628–636.
  82. Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX, Chalard F, Lecendreux M, Chechin D, *et al.* (2012): Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *New York*. 13: 223–31.
  83. E. K, M. L, I. A (2004): Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 158: 1113–1115.
  84. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L (2000): Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*. 71: 327S–330.
  85. Daley D (2006): Attention deficit hyperactivity disorder: a review of the essential facts. *Child Care Health Dev*. 32: 193–204.
  86. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, *et al.* (2007): Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 370: 1560–1567.
  87. Schab DW, Trinh N-HT (2004): Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr*. 25: 423–34.
  88. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, *et al.* (2013): Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *Am J Psychiatry*. 170: 275–289.
  89. Johnston C, Mash EJ (2001): Families of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Review and Recommendations for Future Research. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 4: 183–207.
  90. Hinshaw SP (2002): Preadolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Background characteristics, comorbidity, cognitive and social functioning, and parenting practices. *J Consult Clin Psychol*. 70: 1086–1098.
  91. Seipp CM, Johnston C (2005): Mother-son interactions in families of boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder with and without oppositional behavior. *J Abnorm Child Psychol*. 33: 87–98.
  92. Lifford KJ, Harold GT, Thapar A (2007): Parent–Child Relationships and ADHD Symptoms: A Longitudinal Analysis. . doi: 10.1007/s10802-007-9177-5.
  93. Keown LJ (2012): Predictors of boys’ ADHD symptoms from early to middle childhood: The role of father-child and mother-child interactions. *J Abnorm Child Psychol*. 40: 569–581.
  94. Johnston C, Jassy JS (2007): Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Oppositional/Conduct problems: Links to parent-child interactions. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 16: 74–79.
  95. Sonuga-Barke EJS, Auerbach J, Campbell SB, Daley D, Thompson M (2005): Varieties of preschool hyperactivity: Multiple pathways from risk to disorder. *Dev Sci*. 8: 141–150.

96. Hughes C, Ensor R (2009): How Do Families Help or Hinder the Emergence of Early Executive Function? *Soc Interact Dev Exec Funct.* 123: 35–50.
97. Deault LC (2010): A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev.* 41: 168–92.
98. Johnston C, Mash EJ, Miller N, Ninowski JE (2012): Parenting in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Psychol Rev.* 32: 215–228.
99. Rutter ML, Kreppner JM, O'Connor TG (2001): Specificity and heterogeneity in children's responses to profound institutional privation. *Br J Psychiatry.* 179: 97–103.
100. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A (2006): Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 47: 226–261.
101. Wermter AK, Laucht M, Schimmelmann BG, Banaschewski T, Sonuga-Barke EJS, Rietschel M, Becker K (2010): From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene  $\times$  environment interaction in mental disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 19: 199–210.
102. Pekcanlar Akay A, Ercan ES (2016): *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatr Derneği Yayın No 9.* İstanbul.
103. Ercan E, Amado S, Somer O (2001): Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 8: 132–142.
104. Young S (2015): ADHD Child Evaluation (ACE) Türkçe Çocuklarda DEHB İçin Tanısal Görüşme. . Retrieved from [www.psychology-services.uk.com](http://www.psychology-services.uk.com).
105. Barkley RA (1997): Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Pb.* 121: 65–94.
106. Castellanos FX, Tannock R (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 3: 617–628.
107. Sonuga-Barke EJS, Taylor E, Sembi S, Smith J (1992): Hyperactivity and Delay Aversion—I. The Effect of Delay on Choice. *J Child Psychol Psychiatry.* 33: 387–398.
108. Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M (2010): Beyond the Dual Pathway Model: Evidence for the Dissociation of Timing, Inhibitory, and Delay-Related Impairments in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 49: 345–355.
109. Seidman LJ (2006): Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev.* 26: 466–485.
110. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone... S V (2005): Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol ....* . Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000632230500171X>.
111. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX (2012): Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry.* 169: 1038–1055.
112. Coghill DR, Seth S, Matthews K (2014): A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med.* 44: 1989–2001.
113. Toplak ME, Dockstader C, Tannock R (2006): Temporal information processing in ADHD: Findings to date and new methods. *J Neurosci Methods.* 151: 15–29.
114. Toplak ME, Tannock R (2005): Time perception: modality and duration effects

- in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol*. 33: 639–654.
115. Anastopoulos AD, Smith TF, Garrett ME, Morrissey-Kane E, Schatz NK, Sommer JL, *et al.* (2012): Self-Regulation of Emotion, Functional Impairment, and Comorbidity Among Children With AD/HD. *J Atten Disord*. 15: 583–592.
  116. Da Fonseca D, Segquier V, Santos A, Poinso F, Deruelle C (2009): Emotion Understanding in Children with ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev*. 40: 111–121.
  117. Sjöwall D, Roth L, Lindqvist S, Thorell LB (2013): Multiple deficits in ADHD: Executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 54: 619–627.
  118. Musser ED, Galloway-Long HS, Frick PJ, Nigg JT (2013): Emotion Regulation and Heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 52: 163–171.e2.
  119. Martel MM (2009): Research review: a new perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder: emotion dysregulation and trait models. *J Child Psychol Psychiatry*. 50: 1042–1051.
  120. Barkley RA, Fischer M (2010): The Unique Contribution of Emotional Impulsiveness to Impairment in Major Life Activities in Hyperactive Children as Adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49: 503–513.
  121. Hinshaw SP, Melnick SM (1995): Peer relationships in boys with attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid aggression. .
  122. Hoza B (2007): Peer functioning in children with ADHD. *JPediatrPsychol*. 32: 655–663.
  123. Mikami AY, Huang-Pollock CL, Piffner LJ, McBurnett K, Hangai D (2007): Social skills differences among Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder types in a chat room assessment task. *J Abnorm Child Psychol*. 35: 509–521.
  124. DuPaul GJ, Weyandt LL, Janusis GM (2011): ADHD in the Classroom: Effective Intervention Strategies. *Theory Pract*. 50: 35–42.
  125. Barry TD, Lyman RD, Klinger LG (2002): Academic underachievement and attention-deficit / hyperactivity disorder: the negative impact of symptom severity on school performance. *J Sch Psychol*. 40: 259–283.
  126. Birchwood† DD and J (2010): ADHD and academic performance: why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child care, Heal Dev Rev Artic*. doi:10.1111: 1365–2214.
  127. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (n.d.): Young Adult Outcome of Hyperactive Children: Adaptive Functioning in Major Life Activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 45: 192–202.
  128. Biederman J, Newcorn J, Sprich S (1991): Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. . Retrieved from <http://focus.psychiatryonline.org/pdfAccess.ashx?url=/data/Journals/AJP/3554/564.pdf>.
  129. Faraone S, Biederman J, Monuteaux MC (2002): Further evidence for the diagnostic continuity between child and adolescent ADHD. *J Atten Disord*. 6: 5–13.
  130. Connor DF, Steeber J, McBurnett K (2010): A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 31: 427–40.
  131. Miguel T. Villodas, Linda J. Piffner KM (2012): Prevention of Serious Conduct Problems in Youth with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Narional Inst Heal*. 12: 1253/1263.
  132. Wilens TE, Biederman J, Brown S, Tanguay S, Monuteaux MC, Blake C,

- Spencer TJ (2002): Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school-age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 41: 262–8.
133. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone S V. (2009): Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics.* 124: 71–78.
  134. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. (2001): ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 40: 147–58.
  135. Swain JE, Scahill L, Lombroso PL, King R a, Leckman JF (2007): Tourette syndrome and tic disorders: A decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 46: 947–968.
  136. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman J (2009): Meta-analysis : treatment of attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 48: 884–893.
  137. Debes NMMM, Hjalgrim H, Skov L (2010): The presence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder worsen psychosocial and educational problems in Tourette syndrome. *J Child Neurol.* 25: 171–181.
  138. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, Schoevers RA (2012): Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend.* 122: 11–19.
  139. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K (2011): Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 31: 328–341.
  140. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BS, Martins C, Ruaro P, Pechansky F (2007): Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction.* 102: 1122–1130.
  141. Wilens TE, Faraone S V., Biederman J, Gunawardene S (2003): Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics.* 111: 179–185.
  142. Buitelaar J, Medori R (2010): Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 19: 325–340.
  143. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. (2013): European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23: 1208–1218.
  144. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V (2011): Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 11: 1–8.
  145. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. (2013): Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 54: 227–46.
  146. Adler LD, Nierenberg AA (2010): Review of Medication Adherence in Children and Adults with ADHD. 122: 184–191.



147. Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K, Faraone S V (2011): Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Med.* 9: 72.
148. Daley D, Jones K, Hutchings J, Thompson M (2009): Attention deficit hyperactivity disorder in pre-school children: current findings, recommended interventions and future directions. *Child Care Heal Dev.* 35: 754–766.
149. Fabiano GA, Pelham WE, Coles EK, Gnagy EM, Chronis-Tuscano A, O'Connor BC (2009): A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev.* 29: 129–140.
150. Chronis AM, Jones HA, Raggi VL (2006): Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev.* 26: 486–502.
151. Toplak ME, Connors L, Shuster J, Knezevic B, Parks S (2008): Review of cognitive, cognitive-behavioral, and neural-based interventions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Clin Psychol Rev.* 28: 801–823.
152. Storebø OJ, Skoog M, Damm D, Thomsen PH, Simonsen E, Gluud C (2011): Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev.* Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2011413633&lang=de&site=ehost-live>.
153. Bloch MH, Qawasmi A (2011): Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 50: 991–1000.
154. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M (2012): Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 51. doi: 10.1016/j.jaac.2011.10.015.
155. Li Z, Chang S hua, Zhang L yan, Gao L, Wang J (2014): Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Res.* 219: 10–24.
156. Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, *et al.* (2004): Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am J Hum Genet.* 75: 661–8.
157. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, *et al.* (2008): Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 147B: 1392–1398.
158. Faraone SV, Mick E (2010): Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 33: 159–180.
159. Perry GML, Faraone S V. (n.d.): Molecular genetics of ADHD. In: Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, editors. *Attention-Deficit Hyperact Disord Adults Child.* Cambridge: Cambridge University Press, pp 174–197.
160. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L (2006): Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet.* 15: 2276–2284.
161. Faraone S V, Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001): Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 158: 1052–7.
162. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, *et al.* (2004): Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet.* 74: 348–56.
163. Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen RYL (2007): A meta-analysis

- of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 144: 541–550.
164. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Adès J, Gorwood P (2005): Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet.* 15: 53–9.
  165. Cheuk DK, Wong V (2006): Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *BehavGenet.* 36: 651–659.
  166. Lanau F, Zenner MT, Civelli O, Hartman DS (1997): Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem.* 68: 804–812.
  167. Faraone S V, Biederman J (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 44: 951–8.
  168. Van Tol HHM, Wu CM, Guan H-C, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, *et al.* (1992): Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature.* 358.
  169. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH (1995): Modulation of Intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem.* 65: 1157–1165.
  170. Todd RD, Huang H, Smalley SL, Nelson SF, Willcutt EG, Pennington BF, *et al.* (2005): Collaborative analysis of DRD4 and DAT genotypes in population-defined ADHD subtypes. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 46: 1067–1073.
  171. Hawi Z, Lowe N, Kirley a, Gruenhage F, Nöthen M, Greenwood T, *et al.* (2003): Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry.* 8: 299–308.
  172. Spencer T, Biederman J, Wilens T (2000): Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 9: 77–97.
  173. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996): Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature.* 379: 606–612.
  174. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG (1999): Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science.* 283: 397–401.
  175. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL (1995): Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet.* 56: 993–8.
  176. Brookes K-J, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, *et al.* (2006): A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry.* 63: 74–81.
  177. Todd RD (1992): Neural development is regulated by classical neurotransmitters: dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. *Biol Psychiatry.* 31: 794–807.
  178. Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD (2007): Prenatal Smoking Exposure and Dopaminergic Genotypes Interact to Cause a Severe ADHD Subtype. *Biol Psychiatry.* 61: 1320–1328.
  179. Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, Rietschel M (2007): Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry.*

- 64: 585–590.
180. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, Navia B a (2003): Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 119B: 77–85.
  181. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M (1999): Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry.* 4: 192–196.
  182. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G V, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH (2002): Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet.* 114: 154–158.
  183. Wigg K, Zai G, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, *et al.* (2002): Attention deficit hyperactivity disorder and the gene for dopamine Beta-hydroxylase. *Am J Psychiatry.* 159: 1046–1048.
  184. Bhaduri N, Mukhopadhyay K (2006): Lack of significant association between –1021C → T polymorphism in the dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett.* 10–14.
  185. Inkster B, Muglia P, Jain U, Kennedy JL (2004): Linkage disequilibrium analysis of the dopamine beta-hydroxylase gene in persistent attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet.* 14: 117–120.
  186. Cases O, Lebrand C, Giros B, Vitalis T, De Maeyer E, Caron MG, *et al.* (1998): Plasma membrane transporters of serotonin, dopamine, and norepinephrine mediate serotonin accumulation in atypical locations in the developing brain of monoamine oxidase A knock-outs. *J Neurosci.* 18: 6914–6927.
  187. Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP (2002): Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (T. *Mol Psychiatry.* 7: 626–632.
  188. Lawson DC, Turic D, Langley K, Pay HM, Govan CF, Norton N, *et al.* (2003): Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 116B: 84–89.
  189. Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D, Wu X (2001): Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *Am J Med Genet.* 105: 783–788.
  190. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, *et al.* (2001): Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: A family-based study. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 105: 464–470.
  191. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, *et al.* (2006): The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry.* 11: 934–953.
  192. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, *et al.* (1991): The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Jama.* 266: 1793–1800.
  193. Comings DE, Muhleman D, Gysin R (1996): Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry.* 40: 368–372.
  194. Šerý O, Drtílková I, Theiner P, Pitelová R, Štaif R, Znojil V, *et al.* (2006): Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuroendocrinol Lett.* 27: 236–240.

195. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, *et al.* (2002): Dopaminergic system genes in ADHD: Toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 27: 607–619.
196. Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, *et al.* (1999): The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 4: 580–586.
197. Huang YS, Lin SK, Wu YY, Chao CC, Chen CK (2003): A family-based association study of attention-deficit hyperactivity disorder and dopamine D2 receptor TaqI A alleles. *Chang Gung Med J*. 26: 897–903.
198. Retz W, Rosler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J (2003): Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. 110: 561–572.
199. De C, R G-A, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Dietz BH, *et al.* (2000): Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet*. 57: 178–196.
200. Syvänen AC, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I (1997): Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics*. 7: 65–71.
201. Biederman J, Spencer T (2000): Non-stimulant treatments for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 9 Suppl 1: I51-9.
202. Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, *et al.* (2002): The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 114: 255–259.
203. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, *et al.* (2005): Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 134 B: 67–72.
204. Hawi Z, Dring M, Kirley a, Foley D, Kent L, Craddock N, *et al.* (2002): Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry*. 7: 718–725.
205. Heiser P, Dempfle A, Friedel S, Konrad K, Hinney A, Kiefl H, *et al.* (2007): Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm*. 114: 513–521.
206. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003): A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 8: 646–653.
207. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (n.d.): A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 8: 646–653.
208. Kim SJ, Badner J, Cheon KA, Kim BN, Yoo HJ, Cook Jr. E, *et al.* (2005): Family-based association study of the serotonin transporter gene polymorphisms in Korean ADHD trios. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 139: 14–18.
209. Xu X, Mill J, Chen C, Brookes K, Taylor E, Asherson P (2005): Family-Based Association Study of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms in Attention Deficit Hyperactivity Disorder : No Evidence for Association in UK and Taiwanese Samples. 13: 11–13.
210. Xu M, Hu XT, Cooper DC, Moratalla R, Graybiel AM, White FJ, Tonegawa S (1994): Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated

- neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell*. 79: 945–955.
211. Wilson MC (2000): Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder. *Biobehav Rev*. 4.
  212. Feng Y, Crosbie J, Wigg K, Pathare T, Ickowicz A, Schachar R, *et al.* (2005): The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 10: 973,998-1005.
  213. Dudley KJ, Li X, Kobor MS, Kippin TE, Bredy TW (2011): Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 35: 1544–1551.
  214. Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB (2003): Prediction of Mammalian MicroRNA Targets. *Cell*. 115: 787–798.
  215. Bartel DP (2004): MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 116: 281–97.
  216. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA (2007): Switching from Repression to Activation: MicroRNAs Can Up-Regulate Translation. *Science (80- )*. 318: 1931–1934.
  217. Gregory RI, Yan K, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, Shiekhattar R (2004): The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*. 432: 235–240.
  218. Kim VN (2005): MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 6: 376–385.
  219. Kozomara A, Griffiths-Jones S (2011): MiRBase: Integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 39. doi: 10.1093/nar/gkq1027.
  220. Krol J, Loedige I, Filipowicz W (2010): The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. . doi: 10.1038/nrg2843.
  221. Srivastav S, Walitza S, Grünblatt E (2017): Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 1–15.
  222. Fineberg SK, Kosik KS, Davidson BL (2009): MicroRNAs Potentiate Neural Development. *Neuron*. 64: 303–309.
  223. Tardito D, Mallei A, Popoli M (2013): Lost in translation. New unexplored avenues for neuropsychopharmacology: epigenetics and microRNAs. *Expert Opin Investig Drugs*. 22: 217–33.
  224. Wright C, Gupta CN, Chen J, Patel V, Calhoun VD, Ehrlich S, *et al.* (2016): Polymorphisms in MIR137HG and microRNA-137-regulated genes influence gray matter structure in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 6: e724.
  225. Miller BH, Zeier Z, Xi L, Lanz TA, Deng S, Strathmann J, *et al.* (2012): MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proc Natl Acad Sci*. 109: 3125–3130.
  226. Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ (2011): Upregulation of dicer and MicroRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 69: 180–187.
  227. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll a P, Tooney P a, Cairns MJ (2009): Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry*. 1176–1189.
  228. Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, Thomson JM, Woods K, Newman MA, *et al.* (2007): microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biol*. 8: R27.
  229. Wu YE, Parikshak NN, Belgard TG, Geschwind DH (2016): Genome-wide, integrative analysis implicates microRNA dysregulation in autism spectrum

- disorder. *Nat Neurosci.* 19: 1463–1476.
230. S.D. H (2016): A comparative review of microRNA expression patterns in autism spectrum disorder. *Front Psychiatry.* 7: no pagination.
231. Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, Nishimura Y, Wall DP, Geschwind DH, *et al.* (2008): Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. *Neurogenetics.* 9: 153–161.
232. Forstner AJ, Hofmann A, Maaser A, Sumer S, Khudayberdiev S, Mühleisen TW, *et al.* (2015): Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 5: e678.
233. Bavamian S, Mellios N, Lalonde J, Fass DM, Wang J, Sheridan SD, *et al.* (2015): Dysregulation of miR-34a links neuronal development to genetic risk factors for bipolar disorder. *Nature.* 1–12.
234. Gururajan A, Naughton ME, Scott KA, O'Connor RM, Moloney G, Clarke G, *et al.* (2016): MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c. *Transl Psychiatry.* 6: e862.
235. Fan HM, Sun XY, Guo W, Zhong AF, Niu W, Zhao L, *et al.* (2014): Differential expression of microRNA in peripheral blood mononuclear cells as specific biomarker for major depressive disorder patients. *J Psychiatr Res.* 59: 45–52.
236. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa İF, Ay ME, *et al.* (2015): Microribonucleic acid dysregulations in children and adolescents with obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 11: 1695–16701.
237. Ye C, Hu Z, Wu E, Yang X, Buford UJ, Guo Z, Saveanu R V. (2016): Two SNAP-25 genetic variants in the binding site of multiple microRNAs and susceptibility of ADHD: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 81: 56–62.
238. Garcia-Martínez I, Sánchez-Mora C, Pagerols M, Richarte V, Corrales M, Fadeuilhe C, *et al.* (2016): Preliminary evidence for association of genetic variants in pri-miR-34b/c and abnormal miR-34c expression with attention deficit and hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry.* 6: e879.
239. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga J-A, Garcia-Martínez I, Fernández-Castillo N, Bosch R, Richarte V, *et al.* (2013): Evaluation of single nucleotide polymorphisms in the miR-183–96–182 cluster in adulthood attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and substance use disorders (SUDs). *Eur Neuropsychopharmacol.* 23: 1463–1473.
240. Németh N, Kovács-Nagy R, Székely A, Sasvári-Székely M, Rónai Z (2013): Association of Impulsivity and Polymorphic MicroRNA-641 Target Sites in the SNAP-25 Gene. (A. Reif, editor) *PLoS One.* 8: e84207.
241. Šerý O, Paclt I, Drtílková I, Theiner P, Kopečková M, Zvolský P, Balcar VJ (2015): A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. *Behav Brain Funct.* 11: 21.
242. Wu LH, Cheng W, Yu M, He BM, Sun H, Chen Q, *et al.* (2017): Nr3C1-Bhlhb2 Axis Dysregulation Is Involved in the Development of Attention Deficit Hyperactivity. *Mol Neurobiol.* 54: 1196–1212.
243. Nelson PT, Wang WX (2010): MiR-107 is reduced in Alzheimer's disease brain neocortex: Validation study. *J Alzheimer's Dis.* 21: 75–79.
244. Wang W-X, Wilfred BR, Madathil SK, Tang G, Hu Y, Dimayuga J, *et al.* (2010): miR-107 regulates granulin/progranulin with implications for traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Am J Pathol.* 177: 334–345.
245. Qiu J, Hong Q, Chen RH, Tong ML, Zhang M, Fei L, *et al.* (2010): Gene expression profiles in the prefrontal cortex of SHR rats by cDNA microarrays. *Mol Biol Rep.* 37: 1733–1740.
246. Iasevoli F, Tomasetti C, Ambesi-Impiombato A, Muscettola G, de Bartolomeis A (2009): Dopamine receptor subtypes contribution to Homer1a induction:

- Insights into antipsychotic molecular action. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 33: 813–821.
247. De Bartolomeis A, Tomasetti C (2012): Calcium-dependent networks in dopamine-glutamate interaction: The role of postsynaptic scaffolding proteins. *Mol Neurobiol*. 46: 275–296.
  248. Roselli F, Hutzler P, Wegerich Y, Livrea P, Almeida OFX (2009): Disassembly of shank and homer synaptic clusters is driven by soluble b-amyloid 1-40 through divergent NMDAR-dependent signalling pathways. *PLoS One*. 4. doi: 10.1371/journal.pone.0006011.
  249. Szumlinski KK, Lominac KD, Kleschen MJ, Oleson EB, Dehoff MH, Schwartz MK, et al. (2005): Behavioral and neurochemical phenotyping of Homer1 mutant mice: Possible relevance to schizophrenia. *Genes, Brain Behav*. 4: 273–288.
  250. Jaubert PJ, Golub MS, Lo YY, Germann SL, Dehoff MH, Worley PF, et al. (2007): Complex, multimodal behavioral profile of the Homer1 knockout mouse. *Genes, Brain Behav*. 6: 141–154.
  251. Lominac KD, Oleson EB, Pava M, Klugmann M, Schwarz MK, Seeburg PH, et al. (2005): Distinct roles for different Homer1 isoforms in behaviors and associated prefrontal cortex function. *J Neurosci*. 25: 11586–11594.
  252. Leber SL, Llenos IC, Miller CL, Dulay JR, Haybaeck J, Weis S (2017): Homer1a protein expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm*. 1–13.
  253. Zhou Y, Zhan C, Huang Y, Liu H (2017): Comprehensive bioinformatics analyses of Crohn's disease. *Mol Med Rep*. 15: 2267–2272.
  254. Sun Y, Chen C, Zhang P, Xie H, Hou L, Hui Z, et al. (2014): Reduced miR-3127-5p expression promotes NSCLC proliferation/invasion and contributes to dasatinib sensitivity via the c-Abl/Ras/ERK pathway. *Sci Rep*. 4: 6527.
  255. Villela D, Ramalho RF, Silva ART, Brentani H, Suemoto CK, Pasqualucci CA, et al. (2016): Differential DNA Methylation of MicroRNA Genes in Temporal Cortex from Alzheimer's Disease Individuals. *Neural Plast*. 2016: 1–10.
  256. Hernandez-Rapp J, Rainone S, Hébert SS (2017): MicroRNAs underlying memory deficits in neurodegenerative disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 73: 79–86.
  257. Gascon E, Lynch K, Ruan H, Almeida S, Verheyden JM, Seeley WW, et al. (2014): Alterations in microRNA-124 and AMPA receptors contribute to social behavioral deficits in frontotemporal dementia. *Nat Med*. 20: 1444–51.
  258. He S, Liu X, Jiang K, Peng D, Hong W, Fang Y, et al. (2016): Alterations of microRNA-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 78: 65–71.
  259. Xu Y, Yue W, Shugart YY, Li S, Cai L, Li Q, et al. (2016): Exploring transcription factors-microRNAs co-regulation networks in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 42: 1037–1045.
  260. Wang S-S, Mu R-H, Li C-F, Dong S-Q, Geng D, Liu Q, Yi L-T (2017): microRNA-124 targets glucocorticoid receptor and is involved in depression-like behaviors. . doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.024.
  261. Dwivedi Y (2017): microRNA-124: a putative therapeutic target and biomarker for major depression. *Expert Opin Ther Targets*. 21: 653–656.
  262. Gonzalez-Giraldo Y, Camargo A, Lopez-Leon S, Adan A, Forero DA (2015): A functional SNP in MIR124-1, a brain expressed miRNA gene, is associated with aggressiveness in a Colombian sample. *Eur Psychiatry*. 30: 499–503.
  263. Turgay A (1995): Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği. *Integr Ther Inst Toronto, Kanada*. .

264. Thome J, Ehli A-C, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange KW, Riederer P, *et al.* (2012): Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 13: 379–400.
265. Barbato C, Ruberti F, Cogoni C (2009): Searching for MIND: MicroRNAs in neurodegenerative diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2009. doi: 10.1155/2009/871313.
266. Fan HM, Sun XY, Niu W, Zhao L, Zhang QL, Li WS, *et al.* (2015): Altered microRNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Young Patients with Schizophrenia. *J Mol Neurosci*. . doi: 10.1007/s12031-015-0503-z.
267. Fisar Z, Raboch J (2008): Depression, antidepressants, and peripheral blood components. *Neuro Endocrinol Lett*. 29: 17–28.
268. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, *et al.* (2008): Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci*. 105: 10513–10518.
269. Xu Y, Liu H, Li F, Sun N, Ren Y, Liu Z, *et al.* (2010): A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord*. 127: 332–336.
270. Liang Y, Zhao G, Sun R, Mao Y, Li G, Chen X, *et al.* (2015): Genetic variants in the promoters of let-7 family are associated with an increased risk of major depressive disorder. 183: 295–299.
271. Whalley HC, Pampmeyer M, Romaniuk L, Sprooten E, Johnstone EC, Hall J, *et al.* (2012): Impact of a microRNA MIR137 susceptibility variant on brain function in people at high genetic risk of schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 37: 2720–9.
272. Maffioletti E, Cattaneo A, Rosso G, Maina G, Maj C, Gennarelli M, *et al.* (2016): Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 200. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.021.
273. Haramati S, Navon I, Issler O, Ezra-Nevo G, Gil S, Zwang R, *et al.* (2011): microRNA as Repressors of Stress-Induced Anxiety: The Case of Amygdalar miR-34. *J Neurosci*. 31: 14191–14203.
274. Jensen KP, Kranzler HR, Stein MB, Gelernter J (2014): The effects of a MAP2K5 microRNA target site SNP on risk for anxiety and depressive disorders. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 165: 175–183.
275. Song H tao, Sun X yang, Zhang L, Zhao L, Guo Z min, Fan H min, *et al.* (2014): A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *J Psychiatr Res*. 54: 134–140.
276. Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, Gardiner E, Bowden N, Scott RJ, *et al.* (2008): Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 17: 1156–1168.
277. Wingo AP, Almlil LM, Stevens JS, Klengel T, Uddin M, Li Y, *et al.* (2015): DICER1 and microRNA regulation in post-traumatic stress disorder with comorbid depression. *Nat Commun*. 6: 10106.
278. Zaits MN, Rennert OM (2014): Identification of differentially expressed microRNAs across the developing human brain. *Mol Psychiatry*. 19: 848–852.
279. Wu Q, Yang Z, Shi Y, Fan D (2014): MiRNAs in human cancers: the diagnostic and therapeutic implications. *Curr Pharm Des*. 20: 5336–5347.
280. Jimenez-Mateos EM, Henshall DC (2013): Epilepsy and microRNA. *Neuroscience*. 238: 218–229.
281. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev Y V. (2016): Cardiac-specific miRNA in



- cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol.* 94: 107–121.
282. Rupani H, Sanchez-Elsner T, Howarth P (2013): MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur Respir J.* 41: 695–705.
283. Konta T, Ichikawa K, Suzuki K, Kudo K, Satoh H, Kamei K, *et al.* (2014): A microarray analysis of urinary microRNAs in renal diseases. *Clin Exp Nephrol.* 18: 711–717.
284. Zhou J, Zheng Q, Xu T, Liao D, Zhang Y, Yang S, Hu J (2014): Associations between physical activity-related miRNAs and metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 46: 201–205.
285. Butz H, Kinga N, Racz K, Patocs A (2016): Circulating miRNAs as biomarkers for endocrine disorders. *J Endocrinol Invest.* 39: 1–10.
286. Seo MS, Scarr E, Lai C-Y, Dean B (2014): Potential molecular and cellular mechanism of psychotropic drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 12: 94–110.
287. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005): Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 54: 842–7.
288. Durukan I, Karaman D, Kara K, Türker T, Tufan AE, Yalçın Ö, Karabekiroğlu K (2011): Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Dusunen Adam.* 24: 113–120.
289. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G (2016): The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 47: 440–458.
290. Russell AE, Ford T, Russell G (2015): Socioeconomic associations with ADHD: Findings from a mediation analysis. *PLoS One.* 10. doi: 10.1371/journal.pone.0128248.
291. Erhart M, Döpfner M, Ravens-Sieberer U (2008): Psychometric properties of two ADHD questionnaires: Comparing the conners' scale and the FBB-HKS in the general population of german children and adolescents - Results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 17: 106–115.
292. Çak HT, Gökler B (2013): Erken doğan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve ilişkili doğum öncesi risk etkenleri. *Türk Pediatr Arşivi.* 48. doi: 10.4274/TPA.682.
293. Perales F, Johnson SEE, Baxter J, Lawrence D, Zubrick SRR (2017): Family structure and childhood mental disorders: new findings from Australia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 52: 423–433.
294. Middeldorp CM, Wesseldijk LW, Hudziak JJ, Verhulst FC, Lindauer RJL, Dieleman GC (2016): Parents of children with psychopathology: psychiatric problems and the association with their child's problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 25: 919–927.
295. Choi W-J, Kwon H-J, Lim MH, Lim J-A, Ha M (2016): Blood lead, parental marital status and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in elementary school children: A longitudinal study. *Psychiatry Res.* 236: 42–46.
296. Canals J, Morales-Hidalgo P, Jané MC, Domènech E (2016): ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *J Atten Disord.* . doi: 10.1177/1087054716638511.
297. Talge NM, Allswede DM, Holzman C (2016): Gestational Age at Term, Delivery Circumstance, and Their Association with Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 30: 171–180.
298. Curran EA, Khashan AS, Dalman C, Kenny LC, Cryan JF, Dinan TG, Kearney

- PM (2016): Obstetric mode of delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: A sibling-matched study. *Int J Epidemiol.* 45: 532–542.
299. Jaekel J, Wolke D, Bartmann P (2013): Poor attention rather than hyperactivity/impulsivity predicts academic achievement in very preterm and full-term adolescents. *Psychol Med.* 43: 183–196.
300. Pääkkilä F, Männistö T, Pouta A, Hartikainen AL, Ruukonen A, Surcel HM, *et al.* (2014): The impact of gestational thyroid hormone concentrations on ADHD symptoms of the child. *J Clin Endocrinol Metab.* 99. doi: 10.1210/jc.2013-2943.
301. Park S, Cho S-C, Kim J-W, Shin M-S, Yoo H-J, Oh SM, *et al.* (2014): Differential perinatal risk factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder by subtype. *Psychiatry Res.* 219: 609–616.
302. Efron D, Sciberras E, Anderson V, Hazell P, Ukoumunne OC, Jongeling B, *et al.* (2014): Functional Status in Children With ADHD at Age 6-8: A Controlled Community Study. *Pediatrics.* 134: e992–e1000.
303. Power TJ, Werba BE, Watkins MW, Angelucci JG, Eiraldi RB (2006): Patterns of parent-reported homework problems among ADHD-referred and non-referred children. *Sch Psychol Q.* 21: 13–33.
304. Little CW, Hart SA, Schatschneider C, Taylor J (2016): Examining Associations Among ADHD, Homework Behavior, and Reading Comprehension. *J Learn Disabil.* 49: 410–423.
305. Mikami AY, Pfiffner LJ (2008): Sibling relationships among children with ADHD. *J AttenDisord.* 11: 482–492.
306. Tu JC, Xiao B, Naisbitt S, Yuan JP, Petralia RS, Brakeman P, *et al.* (1999): Coupling of mGluR/Homer and PSD-95 complexes by the Shank family of postsynaptic density proteins. *Neuron.* 23: 583–592.
307. De Bartolomeis A, Latte G, Tomasetti C, Iasevoli F (2014): Glutamatergic postsynaptic density protein dysfunctions in synaptic plasticity and dendritic spines morphology: Relevance to schizophrenia and other behavioral disorders pathophysiology, and implications for novel therapeutic approaches. *Mol Neurobiol.* 49: 484–511.
308. Hong Q, Wang YP, Zhang M, Pan XQ, Guo M, Li F, *et al.* (2011): Homer expression in the hippocampus of an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Med Rep.* 4: 705–712.
309. Hong Q, Zhang M, Pan X qin, Guo M, Li F, Tong M ling, *et al.* (2009): Prefrontal cortex Homer expression in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neurol Sci.* 287: 205–211.
310. Inoue Y, Udo H, Inokuchi K, Sugiyama H (2007): Homer1a regulates the activity-induced remodeling of synaptic structures in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience.* 150: 841–52.
311. Walhovd KB, Tamnes CK, ??stby Y, Due-T??nnessen P, Fjell AM (2012): Normal variation in behavioral adjustment relates to regional differences in cortical thickness in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 21: 133–140.
312. Liston C, Cohen MM, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ (2011): Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Pathway to disease or pathological end point? *Biol Psychiatry.* 69: 1168–1177.
313. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Børner H, Nielsen JB (1989): Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol.* 46: 48–52.
314. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, *et al.* (2006): Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 63: 795–807.
315. Karchemskiy A, Garrett A, Howe M, Adleman N, Simeonova DI, Alegria D, *et al.* (2011): Amygdalar, hippocampal, and thalamic volumes in youth at high risk

- for development of bipolar disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 194: 319–325.
316. Zhang G-C, Mao L-M, Liu X-Y, Parelkar NK, Arora A, Yang L, *et al.* (2007): In vivo regulation of Homer1a expression in the striatum by cocaine. *Mol Pharmacol*. 71: 1148–1158.
  317. Yano M, Steiner H (2005): Methylphenidate (Ritalin) induces Homer 1a and zif 268 expression in specific corticostriatal circuits. *Neuroscience*. 132: 855–865.
  318. WESTERINK BHC, DE BOER P, TIMMERMAN W, DE VRIES JB (1990): In Vivo Evidence for the Existence of Autoreceptors on Dopaminergic, Serotonergic, and Cholinergic Neurons in the Brain. *Ann N Y Acad Sci*. 604: 492–504.
  319. Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W (2007): D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci*. 30: 228–235.
  320. Szumlinski KK, Dehoff MH, Kang SH, Frys KA, Lominac KD, Klugmann M, *et al.* (2004): Homer proteins regulate sensitivity to cocaine. *Neuron*. 43: 401–413.
  321. Büsling I, Slack FJ, Grosshans H (2008): let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer. *Trends Mol Med*. 14: 400–409.
  322. Pasquinelli AE, Ruvkun G (2002): Control of Developmental Timing by MicroRNAs and Their Targets. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 18: 495–513.
  323. Rougvié A (2001): Control of developmental timing in animals. *Nat Rev Genet*. 2: 690–701.
  324. Wulczyn FG, Smirnova L, Rybak A, Brandt C, Kwidzinski E, Ninnemann O, *et al.* (2007): Post-transcriptional regulation of the let-7 microRNA during neural cell specification. *FASEB J*. 21: 415–426.
  325. Zhao C, Sun G, Ye P, Li S, Shi Y (2013): MicroRNA let-7d regulates the TLX/microRNA-9 cascade to control neural cell fate and neurogenesis. *Sci Rep*. 3: 1329.
  326. Gao W, Wang H, Snyder M, Li Y (2012): The unique properties of the prefrontal cortex and mental illness. *When Things Go Wrong - Dis Disord Hum Brain*. 2–26.
  327. Geidd JN (2004): Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *1021*: 77–85.
  328. Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997): Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 387: 167–178.
  329. Stahl SM (n.d.): *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical application*. Retrieved September 23, 2017, from <http://www.cambridge.org/tr/academic/subjects/medicine/mental-health-psychiatry-and-clinical-psychology/stahls-essential-psychopharmacology-neuroscientific-basis-and-practical-applications-4th-edition?format=HB&isbn=9781107025981#pkdFx1RsUQRx0zw3.97>.
  330. Teicher M. (2001): Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. *Am Psychiatr Press Textb Neuropsychiatry*, 4th ed. American Psychiatric Pub, pp 1069–1119.
  331. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS (2003): Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 362: 1699–1707.
  332. Andersen SL (2003): Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*. 27: 3–18.
  333. Rabinovich G a (1999): Galectins: an evolutionarily conserved family of animal lectins with multifunctional properties; a trip from the gene to clinical therapy. *Cell Death Differ*. 6: 711–721.

334. Kuklinski S, Vladimirova V, Waha A, Kamata H, Pesheva P, Probstmeier R (2003): Expression of galectin-3 in neuronally differentiating PC12 cells is regulated both via Ras/MAPK-dependent and -independent signalling pathways. *J Neurochem.* 87: 1112–1124.
335. Papa L, Akinyi L, Liu MC, Pineda JA, Tepas JJ, Oli MW, *et al.* (2010): Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury\*. *Crit Care Med.* 38: 138–144.
336. Balakathiresan N, Bhomia M, Chandran R, Chavko M, McCarron RM, Maheshwari RK (2012): MicroRNA Let-7i Is a Promising Serum Biomarker for Blast-Induced Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 29: 1379–1387.
337. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T (2002): Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol.* 12: 735–9.
338. Krichevsky AM, Sonntag K-C, Isacson O, Kosik KS (2006): Specific MicroRNAs Modulate Embryonic Stem Cell-Derived Neurogenesis. *Stem Cells.* 24: 857–864.
339. Krichevsky AM, King KS, Donahue CP, Khrapko K, Kosik KS (2003): A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development. *RNA.* 9: 1274–81.
340. Cao X, Pfaff SL, Gage FH (2007): A functional study of miR-124 in the developing neural tube. *Genes Dev.* 21: 531–536.
341. Cheng L-C, Pastrana E, Tavazoie M, Doetsch F (2009): miR-124 regulates adult neurogenesis in the SVZ stem cell niche. *Nat Neurosci.* 12: 399–408.
342. Visvanathan J, Lee S, Lee B, Lee JW, Lee SK (2007): The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev.* 21: 744–749.
343. Conaco C, Otto S, Han J-J, Mandel G (2006): Reciprocal actions of REST and a microRNA promote neuronal identity. *Proc Natl Acad Sci.* 103: 2422–2427.
344. Chandrasekar V, Dreyer JL (2009): microRNAs miR-124, let-7d and miR-181a regulate Cocaine-induced Plasticity. *Mol Cell Neurosci.* 42: 350–362.
345. Forero DA, van der Ven K, Callaerts P, Del-Favero J (2010): miRNA genes and the brain: implications for psychiatric disorders. *Hum Mutat.* 31: 1195–1204.
346. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HHM (2000): The dopamine D4 receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol.* 405: 303–327.
347. Brown K (2003): NEUROSCIENCE: New Attention to ADHD Genes. *Science (80- ).* 301: 160–161.
348. Knüsel B, Winslow JW, Rosenthal A, Burton LE, Seid DP, Nikolics K, Hefti F (1991): Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88: 961–5.
349. Liu DY, Shen XM, Yuan FF, Guo OY, Zhong Y, Chen JG, *et al.* (2015): The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD. *Mol Neurobiol.* 52: 1467–1476.
350. Tsai SJ (2007): Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: Clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses.* 68: 896–899.
351. Bahi A, Chandrasekar V, Dreyer JL (2014): Selective lentiviral-mediated suppression of microRNA124a in the hippocampus evokes antidepressants-like effects in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 46: 78–87.
352. O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, Cryan JF (2013): microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol.* 16: 1885–1892.

353. Gong Y, Wu CN, Xu J, Feng G, Xing QH, Fu W, *et al.* (2013): Polymorphisms in microRNA target sites influence susceptibility to schizophrenia by altering the binding of miRNAs to their targets. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23: 1182–1189.
354. So HC, Chen RYL, Chen EYH, Cheung EFC, Li T, Sham PC (2008): An association study of RGS4 polymorphisms with clinical phenotypes of schizophrenia in a Chinese population. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 147: 77–85.
355. Christakou A, Murphy C, Chantiluke K, Cubillo A, Smith A, Giampietro V, *et al.* (2012): Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with Autism. *Mol Psychiatry.* 1–9.
356. Yang L, Zhang R, Li M, Wu X, Wang J, Huang L, *et al.* (2014): A functional MiR-124 binding-site polymorphism in IQGAP1 affects human cognitive performance. *PLoS One.* 9. doi: 10.1371/journal.pone.0107065.
357. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, *et al.* (2005): Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature.* 433: 769–773.
358. Noritake J, Watanabe T, Sato K, Wang S, Kaibuchi K (2005): IQGAP1: a key regulator of adhesion and migration. *J Cell Sci.* 118: 2085–2092.
359. Balenci L, Saoudi Y, Grunwald D, Deloulme JC, Bouron A, Bernards A, Baudier J (2007): IQGAP1 Regulates Adult Neural Progenitors In Vivo and Vascular Endothelial Growth Factor-Triggered Neural Progenitor Migration In Vitro. *J Neurosci.* 27: 4716–4724.
360. Schrick C, Fischer A, Srivastava DP, Tronson NC, Penzes P, Radulovic J (2007): N-Cadherin Regulates Cytoskeletally Associated IQGAP1/ERK Signaling and Memory Formation. *Neuron.* 55: 786–798.
361. Gao C, Frausto SF, Guedea AL, Tronson NC, Jovasevic V, Leaderbrand K, *et al.* (2011): IQGAP1 regulates NR2A signaling, spine density, and cognitive processes. *J Neurosci.* 31: 8533–42.
362. Konopka W, Kiryk A, Novak M, Herwerth M, Parkitna JR, Wawrzyniak M, *et al.* (2010): MicroRNA Loss Enhances Learning and Memory in Mice. *J Neurosci.* 30: 14835–14842.
363. Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, Betel D, Puthanveetil S V., Russo JJ, *et al.* (2009): Characterization of Small RNAs in *Aplysia* Reveals a Role for miR-124 in Constraining Synaptic Plasticity through CREB. *Neuron.* 63: 803–817.
364. Roy B, Dunbar M, Shelton RC, Dwivedi Y (2017): Identification of MicroRNA-124-3p as a Putative Epigenetic Signature of Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 42: 864–875.
365. Vreugdenhil E, Verissimo CSL, Mariman R, Kamphorst JT, Barbosa JS, Zweers T, *et al.* (2009): MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: Implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology.* 150: 2220–2228.
366. Fortier ME, Sengupta SM, Grizenko N, Choudhry Z, Thakur G, Joober R (2013): Genetic evidence for the association of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis with ADHD and methylphenidate treatment response. *Neuromolecular Med.* 15: 122–132.
367. Yin F, Banerjee R, Thomas B, Zhou P, Qian L, Jia T, *et al.* (2010): Exaggerated inflammation, impaired host defense, and neuropathology in progranulin-deficient mice. *J Exp Med.* 207: 117–128.
368. Cenik B, Sephton CF, Cenik BK, Herz J, Yu G (2012): Progranulin: A proteolytically processed protein at the crossroads of inflammation and

- neurodegeneration. *J Biol Chem.* 287: 32298–32306.
369. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V (2013): Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 38: 12–23.
370. Gao X, Joselin AP, Wang L, Kar A, Ray P, Bateman A, *et al.* (2010): Progranulin promotes neurite outgrowth and neuronal differentiation by regulating GSK-3 $\beta$ . *Protein Cell.* 1: 552–562.
371. Petkau TL, Neal SJ, Milnerwood A, Mew A, Hill AM, Orban P, *et al.* (2012): Synaptic dysfunction in progranulin-deficient mice. *Neurobiol Dis.* 45: 711–722.
372. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen J-E, Woolfrey KM (2011): Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 14: 285–293.
373. Kim Y, Teylan MA, Baron M, Sands A, Nairn AC, Greengard P (2009): Methylphenidate-induced dendritic spine formation and  $\Delta$ FosB expression in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci.* 106: 2915–2920.
374. Yin F, Dumont M, Banerjee R, Ma Y, Li H, Lin MT, *et al.* (2010): Behavioral deficits and progressive neuropathology in progranulin-deficient mice: a mouse model of frontotemporal dementia. *FASEB J.* 24: 4639–4647.
375. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M (2000): Oppositional defiant and conduct disorder: A review of the past 10 years, part I. *J Am Acad Child Psychiatry.* 39: 1468–1484.
376. Sarkar S, Craig MC, Catani M, Dell'Acqua F, Fahy T, Deeley Q, Murphy DGM (2013): Frontotemporal white-matter microstructural abnormalities in adolescents with conduct disorder: a diffusion tensor imaging study. *Psychol Med.* 43: 401–411.
377. Noren Hooten N, Fitzpatrick M, Wood WH, De S, Ejiogu N, Zhang Y, *et al.* (2013): Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging (Albany NY).* 5: 725–740.
378. Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, Schofield PR (2015): Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res.* 60: 1–13.
379. Brown AB, Biederman J, Valera EM, Doyle AE, Bush G, Spencer T, *et al.* (2010): Effect of dopamine transporter gene (SLC6A3) variation on dorsal anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 153: 365–375.

EK

Ek 1 – Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	
<b>Çocuğun adı soyadı:</b>	
<b>Ailenizin yapısı nasıl?:</b> 1- çekirdek aile (sadece anne-baba-çocuklar) 2- geniş aile (anne, baba çocuk dışında anneanne, babaanne veya dede vb) 3- eşler boşanmış/ayrı yaşıyor 4-anne babadan birisi ya da ikisi ölmüş	
<b>Kaç çocuğunuz var :</b>	
<b>Çocuğunuz ailenin kaçınıcı çocuğu :</b>	
<b>Çocuğun annesinin öğrenim durumu:</b>	
<b>Annesinin mesleği :</b>	
<b>Çocuğun babasının öğrenim durumu:</b>	
<b>Babasının mesleği :</b>	
<b>Ailenizin gelir durumu:</b>	1-1000 TL'den az 2-1000-3000 TL
	3-3000-5000 TL 4-5000 ve üstü TL
<b>Çocuğunuzun doğum şekli?</b> ( ) normal doğum ( ) sezeryan	
<b>Bu çocuğunuzun doğumdaki kilosunu nedir?</b>	
<b>Çocuğunuz beklenen süreden daha önce mi doğdu?</b> ( ) evet ( ) hayır (evet cevabı verenler için) kaç haftalıkken doğum yaptınız?	
<b>Bu çocuğa hamileyken annesi sigara içti mi, sigara dumanına maruz kaldı mı?</b> 1-İçmedi 2-İçmedi ancak sıklıkla evde sigara dumanına maruz kaldı 3-İçti (günde 1-5 tane) 4-İçti (günde 5 taneden fazla)	
<b>Bu çocuğun gebeliği sırasında annenin herhangi bir hastalığının oldu mu?</b> ( ) evet ( ) hayır (evet cevabı verenler için) ne rahatsızlığınız oldu?	
<b>Bu çocuğun anne baba veya kardeşinde herhangi bir sürekli/kronik hastalık var mı?</b> 1-yok 2- var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....	
<b>Çocuğun ruhsal hastalık tanısı veya psikiyatrik ilaç kullanımı var mı?</b> 1-yok 2-var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....	
<b>Çocuğun anne baba veya kardeşinde ruhsal hastalık (psikiyatrik ilaç kullanan) var mı?</b> 1-yok 2-var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....	
<b>Çocuğun anne baba veya kardeşinde sürekli ilaç kullanan biri var mı?</b> 1- yok 2- var(varsa kim kullanıyor, ilacın adını ve hangi hastalık için kullandığını yazınız) .....	
<b>Çocuğun okul başarısı nasıl? ( karnedeki son dönem)</b> 1- pekiyi 2- iyi 3- orta 4-ortanın altı 5-zayıf	

<b>Size göre çocuğun akran ilişkisi nasıl?</b> 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu
<b>Size göre çocuğun okul ödevlerini yapabilme yeteneği nasıl?</b> 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu
<b>Size göre çocuğun kardeşleri ile olan ilişkisi nasıl?</b> 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu
<b>Size göre çocuğun evdeki genel uyumu nasıl?</b> 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu