

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI
ÇOCUKLARDA SERUMDA NEUREGULİN-1, NEUREGULİN-2,
NEUREGULİN-3 DÜZEYLERİ**

DR. MEHMET BERAT TAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI
ÇOCUKLARDA SERUMDA NEUREGULİN-1, NEUREGULİN-2,
NEUREGULİN-3 DÜZEYLERİ**

DR. MEHMET BERAT TAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. SEMİH ERDEN

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tamamlanmasında ve değerlendirilmesinde büyük katkı sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca klinik deneyimlerinden istifade ettiğim tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Semih Erden'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer Faruk Akça'ya, Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e, Dr. Öğr. Üyesi Necati Uzun'a ve Dr. Öğr. Fatma Coşkun'a;

Erişkin Psikiyatri rotasyonum sırasında birlikte çalışma imkanı bulduğum ve kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Faruk Uğuz'a;

Çocuk nöroloji rotasyonum sırasında klinik ve akademik deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Ahmet Sami Güven'e, Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e ve Uz. Dr. Abdullah Canbal'a;

Tezimin araştırma sürecinde ve biyokimya aşamalarında yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a;

Asistanlık sürecimde hem bilgilerinden her zaman istifade ettiğim hem de bu 4 yıllık sürecin keyifli geçmesini sağlayan kıdemli arkadaşlarım Uz. Dr. Hürşit Ferahkaya'ya, Uz. Dr. Dilek Özgül Katırcıoğlu'na ve Uz. Dr. Hülya Karagöz'e;

Tezime hasta toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve büyük emekleri olan asistan doktor arkadaşlarım Filiz Akın Kınay'a ve Ayşegül Tuğba'ya ve birlikte çalıştığım bütün asistan doktor arkadaşlarıma, klinik psikologlarımıza;

Tez yazım sürecinde manevi desteklerini esirgemeyen omzundaki yükü hafifleten anneme, babama ve kardeşlerime;

Üniversite sıralarından pediatri asistanlığıma, istifa sürecimden evde TUS'a hazırlandığım zamanlara, çocuk psikiyatrisi asistanlığımın 4 yılı boyunca, tez araştırma-yazma sürecinde ve uzmanlık sınavına hazırlandığım zamanlarda hayatımın her evresinde desteğini her zaman hissettiğim ve en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili eşim Ayşe Betül'e;

Zorlu asistanlık sürecinde ve tez yazım sürecinde anlayışıyla işlerimi kolaylaştıran, güzel enerjisiyle moral motivasyonumu hep yüksekte tutmamı sağlayan sevgili oğlum Umut Selim'e;

Ve heyecanla beklediğimiz ailemizin yeni üyesi küçük oğlum Oğuz Erdem'e;

Tüm kalbim ve içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA SERUMDA NEUREGULİN-1, NEUREGULİN-2, NEUREGULİN-3 DÜZEYLERİ

MEHMET BERAT TAŞ, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2023

Amaç: Çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel bozukluğu olan Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), genetik ve çevresel faktörleri içeren çeşitli faktörlerle ilişkilidir ancak, etiyojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Büyüme faktörleri nörogenез, gliogenез, hücrel göç, hücre farklılaşması, sinaps oluşumu ve buna bağlı olarak nöral gelişimin düzenleyicileri olarak kabul edilir. Literatürde DEHB ile çeşitli büyüme faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmada bir büyüme faktörü olan neuregulin ailesi üyelerinden olan neuregulin-1 (NRG-1), neuregulin-2 (NRG-2) ve neuregulin-3 (NRG-3) serum düzeylerinin DEHB tanılı çocuk ve ergenler ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılması ve DEHB belirti şiddeti ile biyokimyasal değişkenlerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma hasta grubu NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 kriterlerine göre DEHB tanısı alan 8-18 yaş arası 101 katılımcı ile oluşturulmuştur. Çocukların muayeneleri sırasında klinisyen tarafından Sosyodemografik veri formu, Hollingshead-Redich Ölçeği, Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Anne-babalar Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) ölçeğini doldurdular. Çalışmaya katılan çocuk ve ergenler ise Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş Formu (ÇADÖ-Y)'nu doldurdular. Kontrol grubuna Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran 8-18 yaş arası, herhangi bir psikopatolojisi olmayan, kronik, fiziksel, metabolik, aktif enfektif hastalığı olmayan 51 katılımcı dahil edildi. Klinisyen tarafından Sosyodemografik veri formu, Hollingshead-Redich Ölçeği dolduruldu. Anne-babalar Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) ölçeğini doldurdu. Çalışmaya katılan çocuk ve ergenler ise Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş Formu (ÇADÖ-Y)'nu doldurdu.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan 5 ml venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edildi. Alınan serum örneklerinde biyokimyasal değişkenlerin düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla DEHB grubunda serum NRG-1 ve NRG-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Serum NRG-2 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmedi. NRG-1 Serum düzeyi ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Serum NRG-2 ve serum NRG-3 seviyeleri ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu alt ölçekleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Saptadığımız yüksek serum NRG-1 ve NRG-3 düzeylerinin beyindeki ekspresyonlarını tam olarak yansıtmayı yansıtmadığını net bir biçimde ön görememekle birlikte DEHB’de beyin gelişimi, nörotransmisyon modülasyonu, prefrontal korteks plastisitesi ve çeşitli bilişsel süreçleri organize eden NRG-ErbB sinyal yolağındaki bozulmaların bir belirteci olabilir. NRG ailesi ve DEHB arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: DEHB, neuregulin-1, neuregulin-2, neuregulin-3

ABSTRACT

SERUM NEUREGULIN-1, NEUREGULIN-2, NEUREGULIN-3 LEVELS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER

MEHMET BERAT TAŞ, DISSERTATION, KONYA 2023

Objective: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), which is the most common neurodevelopmental disorder of childhood, is associated with various factors including genetic and environmental factors, but its etiology has not been clearly clarified yet. Growth factors are considered to be regulators of neurogenesis, gliogenesis, cellular migration, cell differentiation, synapse formation and, accordingly, neural development. There are many studies in the literature examining the relationship between ADHD and various growth factors. In this study, the comparison of serum levels of neuregulin-1 (NRG-1), neuregulin-2 (NRG-2) and neuregulin-3 (NRG-3), which are members of the neuregulin family, which is a growth factor, in children and adolescents with ADHD and healthy controls, and ADHD symptomatology. It was aimed to evaluate the relationship between the biochemical variables related to the severity of the disease.

Method: The study patient group included 101 participants aged 8-18 years, who admitted to NEU Meram Medical Faculty Child and Adolescent Psychiatry Department, and were diagnosed with ADHD according to DSM-5 criteria. Sociodemographic data form, Hollingshead-Redlich Scale, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) were applied by the clinician during the examinations of the children. Parents completed the DSM-IV-Based Screening and Evaluation Scale for Conduct Disorders in Children and Adolescents (Atilla Turgay). Children and adolescents participating in the study completed The Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS). The control group included 51 participants, aged 8-18 years, without any psychopathology, without chronic, physical, metabolic, active infective diseases, who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Pediatrics Department. Sociodemographic data form, Hollingshead-Redlich Scale was completed by the clinician. Parents completed the *Turgay* DSM-IV-Based *Child* and Adolescent Behavioral Disorders Screening and Rating *Scale* (T-DSM-IV-S). Children and adolescents participating in the study completed The Revised Child Anxiety and Depression Scale

(RCADS). Serum neuregulin-1, neuregulin-2 and 5 ml venous blood samples were obtained from all participants in the patient and control groups and centrifuged. The levels of biochemical variables in serum samples were determined by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: In our study, serum NRG-1 and NRG-3 levels were found to be statistically significantly higher in the ADHD group compared to the control group. There was no significant difference between the groups in terms of serum NRG-2 levels. A positive and significant correlation was found between NRG-1 serum level and T-DSM-IV-O parent form hyperactivity/impulsivity subscale scores. No correlation was found between serum NRG-2 and serum NRG-3 levels and T-DSM-IV-O parent form subscales.

Conclusion: Although we cannot clearly predict whether the high serum NRG-1 and NRG-3 levels we detected reflect their expression in the brain, it may be a marker of disruptions in the NRG-ErbB signaling pathway that organizes brain development, neurotransmission modulation, prefrontal cortex plasticity and various cognitive processes in ADHD. Further studies are needed to elucidate the relationship between the NRG family and ADHD.

Keywords: ADHD, neuregulin-1, neuregulin-2, neuregulin-3

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET	V
ABSTRACT	Vİİ
İÇİNDEKİLER.....	İX
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	Xİ
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	4
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Tanı Kriterleri.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji	9
2.1.4. Etiyoloji	10
2.1.4.1. Genetik Faktörler	10
2.1.4.2. Nöroanatomik Faktörler	13
2.1.4.3. Çevresel Faktörler.....	14
2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme.....	15
2.1.6. Komorbid Durumlar	17
2.2. BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE DEHB İLİŞKİSİ	18
2.3. NEUREGULİN AİLESİ.....	20
2.3.1. Neuregulin-1	21
2.3.2. Neuregulin-2	23
2.3.3. Neuregulin-3	23
2.4. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ	24
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	25
3.1. ÖRNEKLEM	25
3.2. YÖNTEM	26
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	27
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	27
3.3.2. Hollingshead-Redlich Ölçeği.....	27
3.3.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T).....	27
3.3.4. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği.....	28

3.3.5.	Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y).....	28
3.4.	UYGULAMA	28
3.5.	BİYOKİMYASAL ANALİZLER	29
3.5.1.	Kan Örneklerinin toplanması	29
3.5.2.	Laboratuvar Analizleri.....	29
3.6.	ETİK	30
3.7.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4.	BULGULAR	31
5.	TARTIŞMA.....	41
6.	SONUÇ	52
7.	KAYNAKLAR.....	52

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 2. Grupların Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 3. Grupların Sınıflarının Karşılaştırılması

Tablo 4. Grupların Anne ve Baba Eğitim Durumlarının Karşılaştırılması

Tablo 5. Grupların Ekonomik Durumlarının Karşılaştırılması

Tablo 6. Grupların Kardeş Sayısı ve Kaçınıcı Çocuk Olduklarının Karşılaştırılması

Tablo 7. Grupların Ailede Psikiyatrik Hastalık Varlıklarının Karşılaştırılması

Tablo 8. Grupların Hollingshead-Redlich Ölçeğinin karşılaştırılması

Tablo 9. DEHB ve Kontrol Gruplarında T-DSM-IV-Ö Ebeveyn Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 10. DEHB ve Kontrol Grupları Arasında ÇADÖ-Y Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 11. DEHB ve Kontrol Gruplarında Serum NRG Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. DEHB Grubunda ÇADÖ-Y ve T-DSM-IV-Ö Puanlarının Korelasyonu

Tablo 13. Serum NRG Düzeylerinin T-DSM-IV-Ö Ebeveyn, ÇADÖ-Y Toplam Puan ve Alt Ölçekleriyle Olan İlişkisinin Araştırılması

Tablo 14. Serum NRG Düzeylerinin İlişkisinin Araştırılması

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

AAB	Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
AB	Anksiyete Bozuklukları
BAIAP-2	Brain-Specific Angiogenesis İnhibitor 1-Associated Protein 2
BB	Biplar Bozukluk
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BF	Büyüme Faktörleri
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması
CNV	Kopya Sayısı Varyantları
ÇADÖ-Y	Çocuklar İçin Anksiyete ve Depreson Ölçeği-Yenilenmiş
DA	Dopamin
DB	Davranım Bozukluğu
DE	Dikkat Eksikliği
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı)
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GDNF	Gliyal Hücre Türevi Nörotropik Faktör
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HA/D	Hiperaktivite ve Dürtüsellik
ICD	International Classification of Disease - Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IGF-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MDB	Major Depresif Bozukluk
mPFC	Medial Prefrontal Korteks
NA	Noradrenalin
NGF	Sinir Büyüme Faktörü

NRG	Neuregulin
NT-3	Nörotrofin-3
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖÖG	Özgül Öğrenme Güçlüğü
PB	Panik Bozukluk
PFC	Prefrontal Korteks
PV+	Parvalbümin Pozitif
SAB	Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SST+	Somatostatin Pozitif
T- DSM- IV-Ö	Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VIP+	Vazointestinal Peptid Pozitif
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YDB	Yıkıcı Davranış Bozuklukları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaygın olarak görülen, tipik olarak çocuklukta başlayan ve sıklıkla yetişkinlik döneminde de %50 oranında sebat eden, kronik ve heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur. Etkilenen bireylerde kişisel, sosyal, akademik ve mesleki alanlarda işlevsellik kaybına yol açar (Cabral vd., 2020).

2013 yılında yayımlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'na (DSM-5) göre tanıda dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik veya bunların kombinasyonundan kaynaklanan kalıcı bozulma esastır. DSM-5'e göre her iki alanda da (dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik) çocuklarda ve genç ergenlerde en az 6 semptom, yetişkinlerde ise en az 5 semptomun olması, bu belirtilerin en az iki ortamda bulunması ve 12 yaşından önce başlaması gerekmektedir. Bu belirtiler hiperaktivite ve dürtüsellik alanında; kıpır kıpır olma, uzun süre oturmada güçlük çekme, koşar ya da tırmanma/yerinde duramama, sessizce bir şeyle meşgul olmada sıkıntı yaşama, "motor takılmış gibi" hareketli olma, çok konuşma, başkalarının sözünü kesme, sıra bekleyememe ve karşısındakinin sorusu bitmeden cevap vermedir. Dikkatsizlik alanının belirtileri ise; detaylara dikkat etmeme, dikkatini korumakta sorun yaşama, dinlemiyormuş gibi görünme, komutları takip etmekte zorlanma, organize olamama, yoğun düşünmesi gereken işleri yapmaktan kaçınma, eşya kaybetme, dikkatin kolayca dağılması ve günlük işlerde unutkanlıktır (Epstein ve Loren, 2013). Hiperaktivite belirtileri yaş ilerledikçe gerileme eğilimi gösterirken dikkatsizlik, huzursuzluk ve organize olamama hali yetişkinlik döneminde devam etmektedir (Holbrook vd., 2016). DSM-5, DEHB'nin alt görünümünü "Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm", "Aşırı hareketliliğin ve dürtüsellik baskın olduğu görünüm" ve "Bileşik görünüm" şeklinde belirlemiştir (Epstein ve Loren, 2013). Ancak hem klinik pratikte hem de akademik yazınlar sıklıkla "alt tip" terimi kullanılmaktadır.

DEHB prevalansı dünya genelinde farklılıklar göstermektedir. 2015 yılında yapılan bir meta-analize göre sıklık %7,2 olarak bulunmuştur (Thomas vd., 2015). DEHB Alt tipleri arasında en sık Bileşik tip (%70) görülmekte ve bunu sırasıyla Dikkat Eksikliği alt tip (%18,3) ve Hiperaktif/Dürtüsel alt tip (%8,3) izlemektedir. DEHB erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir. Dikkat Eksikliği alt tipin kadınlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Yetişkinlerde bu bozukluğa yaklaşık %3-6 oranında rastlanılmaktadır (Salvi vd., 2019).

DEHB'nin kesin etiolojisi hala bilinmemekle birlikte, azalmış beyin fonksiyonuna ilişkin ilk hipotezler, beyindeki gri ve beyaz maddenin azalmış hacminin DEHB'de görülen bilişsel

işleme, dikkat, motor planlama, işlem hızında eksikliklere ve diğer davranışsal sorunlara yol açtığı görüşüne dayanmaktaydı (Cortese, 2012). Son zamanlarda, prefrontal korteks (PFC), kaudat ve serebellum, DEHB’de disfonksiyon gösteren başlıca alanlar olarak ön plana çıkmıştır. Bu alanlar birbirine nöronal ağlarla bağlıdır ve dikkati, düşünceleri, duyguları ve davranışları regüle ederler (Arnsten ve Pliszka, 2011). DEHB’li hastalarda PFC’nin yavaş olgunlaştığı, hacminin küçüldüğü ve aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. PFC, kaudat ve serebellum arasındaki ağ, dopamin (DA) ve Norepinefrinin (NA) presinaptik ve postsinaptik çoklu reseptörlerinin birbiriyle ilişkisiyle sürdürülür (Bowton vd., 2010).

Bazı çalışmalar DEHB’li bireylerde DA reseptör yoğunluğunun normalden az olduğunu bildirmiştir. Ayrıca DRD4, DRD5 ve DAT-1’i kodlayan genlerdeki polimorfizmin de dopaminerjik sistemin işlevselliğinin azalmasına yol açtığı belirtilmiştir (Gizer vd., 2009). Postsinaptik alfa-2-Adrenerjik ($\alpha 2A$) reseptör fonksiyonunun bozulması da dikkat ve dürtü kontrolünün bozulmasına ve hiperaktiviteye yol açar. Çalışmalar birlikte ele alındığında DEHB’de azalmış bir DA ve/veya NE işlevi hipotezine işaret etmektedir. Bu hipotezler, DEHB tedavisindeki ilaçların etki mekanizmaları ile örtüşmektedir. Örneğin, metilfenidat, amfetamin ve atomoksetin, PFC’de DA ve NE iletimini artırırken, guanfasin, $\alpha 2A$ reseptörlerini doğrudan uyarır (Arnsten ve Pliszka, 2011).

DEHB ve şizofreni gibi çoğu psikiyatrik hastalık gelişim sırasında ortaya çıkar ve yüksek derecede kalıtsallık gösterir. DEHB ve şizofreni için mevcut farmakolojik müdahaleler dopamin sistemini hedef alsa da, patofizyolojilerinde dopamin, glutamat, GABA ve asetilkolin dahil olmak üzere çoklu nörotransmitter sistemleri yer almaktadır (Yan vd., 2018).

Neuregulinler (NRG), nöral gelişimin birçok basamağında görev alan epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri protein ailesinin üyesidir. NRG’ler ErbB ailesinin reseptör tirozin kinazlarıyla etkileşime girer, bunları aktive ederek sinir iletimi ve sinaptik plastisite gibi nöral gelişim ile ilgili yollarda fonksiyon gösterirler. Yapılan çalışmalar NRG’lerin görev aldığı yolların bazı psikiyatrik bozukluklarla, nörodejeneratif süreçlerle ve bu bozukluklardaki dikkat defisitleri ve kognitif yıkımla ilişkili olduğunu göstermiştir (Mei ve Nave, 2014).

NRG-1, NRG ailesinin ilk tanımlanan üyesidir. ErbB tirozin kinaz reseptörleriyle etkileşerek nöral göç, nörotransmisyon ve miyelinasyon gibi görevlerde rol alır. Nöroprotektif ve nörotrofik görevlerinin yanı sıra nöron hasarının onarım süreçlerinde de farklı biçimlerde rol aldığı gösterilmiştir (Kataria vd., 2019). NRG-1/ErbB sinyal yolağı yürütücü işlevleri düzenlemede de görevlidir ve NRG-1 nörogelişimsel hastalıkların tedavisinde aday moleküllerden biri olarak öne çıkmaktadır (Shi ve Bergson, 2020). NRG-1 polimorfizminin şizofreni gelişiminde risk faktörü olduğu ve şizofrenili bireylerde periferik NRG-1 düzeylerinin

azaldığı gösterilmiştir (He vd., 2016; R. Wang vd., 2015; J. Z. Yang vd., 2003) (He vd., 2016; J. Z. Yang vd., 2003). (R. Wang vd., 2015). Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuklarda serum NRG-1 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada OSB'li çocukların, OSB olmayan çocuklara göre periferik dolaşımındaki NRG-1 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Esnafoglu, 2018). Literatürde DEHB patofizyolojine yönelik serum NRG-1 düzeylerini ve belirti şiddetini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

NRG-2 hakkındaki bilgilerimiz son yıllarda NRG ailesine karşı artan ilgiye rağmen halen kısıtlıdır. NRG-2'nin fonksiyonunu aydınlatmaya yönelik yapılan bir çalışmada, NRG-2'den yoksun bırakılan ratlardaki dopamin dengesizliğinin şizofrenideki dopamin dengesizliğine benzer özellikler gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada NRG-2 nakavt ratların da hiperaktivite, disinhibisyon, antisosyal davranışlar, azalmış kaygı gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilecek bir dizi davranış sergilediği gösterilmiştir (Yan vd., 2018). Literatürde DEHB patofizyolojine yönelik serum NRG-2 düzeylerini ve belirti şiddetini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

NRG-3, paralogu NRG-1'e benzer biçimde, nöral hücrelerin çoğalmasını, migrasyonunu ve farklılaşmasını düzenler (Carteron vd., 2006). Bazı çalışmalar NRG-3 genindeki genetik çeşitliliği heterojen bir nörogelişimsel bozukluk grubuyla ilişkilendirmiştir. NRG-3'ün şizofreni ile ilişkisine dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışma NRG-3'ün özel bir genomik bölgesini şizofreniye yatkınlık lokusu olarak belirtmiştir (B vd., 2009). Yine başka bir genetik çalışmada, NRG-3 varyantının bipolar bozukluk ve şizofrenili hastalardaki bilişsel defisitle anlamlı ilişki gösterilmiştir (Meier vd., 2013). Başka bir çalışmada ise NRG-3'te genetik varyasyonun nikotin bağımlılığına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (L. Zhou vd., 2018). Literatürde DEHB patofizyolojine yönelik serum NRG-3 düzeylerini ve belirti şiddetini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı 8-18 yaş arası DEHB olan çocuklar ile kontrol grubunu periferik dolaşımdaki NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 düzeyleri açısından karşılaştırmaktır. Literatürde DEHB etyopatogenezini aydınlatmak amacı ile DEHB'li çocuklarda serum NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 düzeylerinin ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

DEHB, bireyin yaşı ve gelişim düzeyine uygun olmayan dikkat, hareketlilik ve dürtüsellik sorunları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Çocukluk çağında başlayan belirtiler yaşam boyu sürebilmekte ve tedavi edilmediğinde önemli işlevsellik kaybına, ayrıca ek psikiyatrik komorbiditelere sebep olabilmektedir (Magnus vd., 2022).

DEHB tarihsel gelişimi açısından literatür incelendiğinde bozukluk için farklı isimlendirme ve tanımlamalar kullanıldığı görülmektedir.

1798'de İskoç asıllı doktor ve yazar olan Alexander Crichton, DEHB'nin dikkat eksikliği alt tipinin temel özelliklerini günümüzdeki tanıma neredeyse birebir uygun olarak "zihinsel huzursuzluk" ismiyle tanımladı.

1844'te Alman doktor Heinrich Hoffmann, günümüzde DEHB'si olan çocuklar için popüler bir alegori olan Fidgety Phil de dahil olmak üzere bazı resimli çocuk hikayeleri yarattı. Fidgety Phil'in hikayesinde Hoffmann, kıpır kıpır davranışları olan bir çocuk ve bu hareketliliği nedeniyle yemek masasında sandalyesinden düşmesinin sebep olduğu bir aile çatışması tasvir edilmektedir. Yine Hofmann "Johnny Look-in-the-air" hikayesinde de önemli dikkat kusurları sergileyen bir çocuğu tasvir etmektedir. Bu iki hikaye bazı yazarlar tarafından DEHB'nin ilk tanımları olarak kabul edilmektedir (Lange vd., 2010).

İngiliz hekim George Frederick Still 1902 yılında "Çocuklarda Bazı Anormal Ruhsal Durumlar" başlıklı verdiği konferans birçok yazar tarafından DEHB tarihinin bilimsel başlangıç noktası olarak kabul edilir. Still'in o yıllarda "Ahlaki Kontrol Kusuru" olarak tanımladığı klinik durumun belirtileri günümüz DEHB'si ile birebir örtüşmüyor olsa da açıklamaları yirminci yüzyıl başlarında çocukların DEHB belirtileri gösterdiğini destekler niteliktedir. Still'in "Ahlaki Kontrol Kusuru" kavramının, içine DEHB'yi de kapsayan daha geniş bir spektrumda dışa yönelim bozukluklarını tanımladığı söylenebilir (Conners, 2015).

1917-1928 yılları arasında letarjik ensefalit salgınından etkilenen çocuklarda bazı davranışsal problemler gözlenmiştir. Hiperaktivite, dikkat dağınıklığı, öğrenme güçlükleri, hırçınlık, antisosyal davranışlar, uyku bozuklukları, tikler gibi belirtilerin gözlendiği bu durum "postensefalitik davranış bozukluğu" olarak tanımlanmıştır (Russell A. Barkley, 2006). Etkilenen çocuklar DEHB'nin bazı karakteristik semptomlarını göstermekle birlikte mevcut

DEHB kriterlerini tam olarak karşılamıyordu. Ancak postensefalitik çocuk tanımı hiperaktiviteye yönelik uyandırdığı ilgi ve beyin hasarı ile hiperaktivite ve dikkat dağınıklığı semptomları arasında nedensel bir bağlantı olduğu varsayımını güçlendirmesi nedeniyle önemliydi (Rafalovich, 2001).

1932'de Alman doktorlar Franz Kramer ve Hans Pollnow letarjik ensefalitin kalıntı belirtilerinin gözlenmediği ancak günümüz DEHB'sine benzer bir klinik durum olan "hiperkinetik hastalık" tanımını yaptılar. Kramer ve Pollnow'a göre, hiperkinetik hastalığı olan çocukların en bariz semptomu, dikkat çekici bir motor aktivitedir. Kramer ve Pollnow'un "hiperkinetik hastalık" üzerine açıklamaları, DEHB'nin üç ana semptomunu, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik, karşılamaktadır ve günümüz sınıflandırma sistemleriyle oldukça tutarlıdır (Rothenberger ve KJ, 2005).

20. yüzyılın ortalarına kadar DEHB klinik görünümü için "minimal beyin hasarı", "minimal beyin disfonksiyonu", "minimal beyin bozukluğu", "öğrenme/davranışsal yetersizlikler" ve "hiperaktivite" gibi farklı isimlendirmeler ve tanımlamalar da kullanılmıştır.

2.1.2. Tanı Kriterleri

1968 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-II'de "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" olarak adlandırılan bu bozuklukta daha çok aşırı hareketlilik semptomları ön plandaydı. Sonraki yıllarda dikkat eksikliği ve dürtüsellik alanları da ele alındı. 1980 yılında DSM-III'te "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" ismiyle tanımlanmış olup hiperaktivitenin eşlik edip etmemesine göre iki grupta incelenmiştir (American Psychiatric Association, 1980)

1987'de DSM-III yenilenmiş versiyonunda (DSM-III-R) günümüzde kullanılmakta olan "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" ismi tanımlanmıştır. DSM-III-R'ye göre bireyde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik alanlarında toplam 14 belirtiden 8'inin bulunması tanı alması için yeterli görülmüştür. Aynı zamanda belirtilerin 7 yaşından önce başlamış olması ve en az 6 ay sürmesi gerekmektedir (American Psychiatric Association, 1987).

DSM-IV ve DSM-IV-TR'de ise günümüzde kullanılan "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" isimlendirilmesine devam edilmiştir ancak bozukluk "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığına dahil edilmiştir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri 5'er maddeden 9'ar maddeye çıkarılıp ve "hiperaktivite/dürtüsellik baskın tip", "dikkat eksikliği baskın tip" ve "bileşik tip" olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır (American Psychiatric Association, 2000).

2013 yılında yayınlanan DSM-V’te bozukluğun ismi korunarak “Nörogelişimsel Bozukluklar” başlığına dahil edilmiştir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alanlarındaki 9’ar belirti korunmuş olup, çocuk ve ergenler için bu alanlardaki belirtilerden 6 tane olması gerekirken, erişkinler için 5 belirti bulunması yeterli olarak belirtilmiştir. DSM-IV-TR’de belirtilerin 7 yaş öncesi başlaması gerekirken, DSM-V ile bu 12 yaş ve öncesi olarak değiştirilmiştir. DEHB’nin klinik prezantasyonlarını tanımlamak için “alt tip” yerine “görünüm” terimi kullanılmıştır. DSM-V öncesinde Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ile DEHB eş tanı alamazken, DSM-V ile bu durum değiştirilmiş ve bu iki bozukluğun eş tanı alabilmesine imkan verilmiştir (Epstein ve Loren, 2013).

DSM-V’e göre DEHB Tanı Kriterleri

A. (1) ve/veya (2) ile karakterize edilen, işlevselliği veya gelişimi bozan sürekli bir dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik örüntüsü:

1) **Dikkatsizlik:** Aşağıdaki belirtilerden altısı (veya daha fazlası) en az 6 aydır, bireyin gelişim düzeyiyle uygunsuz şekilde ve sosyal ve akademik faaliyetlerini doğrudan olumsuz etkileyecek derecede sürmüştür.

Not: Semptomlar yalnızca karşıt olma/karşı gelme, düşmanca tutum veya görevleri ya da talimatları anlamadaki başarısızlığın bir tezahürü değildir. 17 yaş ve üstü için en az beş semptom gereklidir.

a. Çoğu zaman ayrıntılara dikkat etmez veya okulda, işte veya diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar (örn., ayrıntıları gözden geçirir ya da yaptığı iş yanlıştır).

b. Çoğu zaman, aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmekte zorluk yaşar (örn. ders dinlerken, karşılıklı konuşmalarda ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).

c. Çoğu zaman, doğrudan kendisine doğru konuşulduğunda, dinlemiyor gibi görünür (örn. Dikkatini açık bir şekilde dağıtacak bir uyarı olmadığında bile aklı başka yerde gibi görünür).

d. Çoğu zaman, verilen yönergeleri izleyemez ve okulda verilen görevleri, günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak kolayca dikkatini kaybeder).

e. Çoğu zaman, işleri ve etkinlikleri organize etmekte güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte, kullandığı araç gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker;

dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; görevlerinin son teslim tarihine uymakta zorlanır).

f. Çoğu zaman, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, sevmez ya da isteksizdir (örn. Ev ödevleri; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları incelemek).

g. Çoğu zaman, görev veya etkinlikleri için gerekli şeyleri kaybeder (örn. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar, cüzdan, anahtar ya da araç gereçler).

h. Çoğu zaman, dış uyaranlarla dikkati kolayca dağılır (yaşı ileri gençlerde ve yetişkinlerde, alakasız düşünceleri içerebilir).

i. Çoğu zaman, günlük işlerinde unutkanır (örn. sıradan gündelik işleri yaparken, daha ileri yaşlarda, telefon aramalarına geri dönmekte, faturaları ödemekte, randevularına uymakta).

2) Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Aşağıdaki belirtilerden altısı (veya daha fazlası) en az 6 aydır, bireyin gelişim düzeyiyle uygunsuz şekilde ve sosyal ve akademik faaliyetlerini doğrudan olumsuz etkileyecek derecede sürmüştür.

Not: Semptomlar yalnızca karşıt olma/karşı gelme, düşmanca tutum veya görevleri ya da talimatları anlamadaki başarısızlığın bir tezahürü değildir. 17 yaş ve üstü için en az beş semptom gereklidir.

a. Çoğu zaman, yerinde duramaz veya ellerini ya da ayaklarını vurur veya oturduğu yerde kıpırdanır.

b. Çoğu zaman, oturmasının beklendiği durumlarda oturamaz (örn. derslikte, ofiste ya da iş yerinde ya da yerinde durması gereken başka durumlarda).

c. Çoğu zaman, uygunsuz yerlerde, koşuşturur veya bir yerlere tırmanır (yaşı ileri gençlerde ve adölesanlarda, huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

d. Çoğu zaman, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde dahil olamaz ya da sessizce oynayamaz.

e. Çoğu zaman, “koşuşturmaca içinde”, “motor takılmış” gibi davranır (örn. restoran, toplantı gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz; başkaları tarafından, yerinde duramayan ya da ayak uydurması zor kişiler olarak algılanabilirler).

f. Çoğu zaman, çok fazla konuşur.

g. Çoğu zaman, sorulan soru tamamlanmadan pat diye yanıt verir (örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma esnasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu zaman, sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken).

i. Çoğu zaman, başkalarının sözünü keser veya araya girer (örn. Karşılıklı konuşmaları, oyunları veya etkinlikleri böler, izin almaksızın başka insanların eşyalarını kullanabilir).

B. Birkaç dikkatsizlik veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtisi 12 yaşından önce olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtisi en az iki ortamda mevcuttur (örn. ev, okul ya da iş; arkadaşlar veya akrabalarıyla; diğer etkinliklerde).

D. Bu belirtilerin, sosyal, akademik ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da niteliğini düşürdüğüne dair açık kanıtlar vardır.

E. Semptomlar yalnızca şizofreni veya başka bir psikotik bozukluk sırasında ortaya çıkmaz ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, disosiyatif bozukluk, kişilik bozukluğu, madde intoksikasyonu veya yoksunluğu).

Klinik Görünüm tipleri:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde hem A1 hem de A2 kriterleri karşılanıyorsa.

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

Hiperaktivite/dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 tanı kriterleri karşılanmış, ancak A1 tanı kriteri karşılanmamışsa.

Kısmi remisyona gösteren: Daha önce kriterler tam karşılandığı halde, son 6 ayda daha azı karşılanmıştır ve semptomlar halihazırda sosyal, akademik veya mesleki işlevsellikte bozulma ile sonuçlanmaktadır.

Klinik Şiddet:

Hafif: Varsa, tanı koymak için gerekli olandan az semptom vardır ve semptomlar sosyal veya mesleki işlevsellikte küçük bozulmalardan fazlası değildir.

Orta: Belirtiler veya işlevsellikte kaybı “hafif” ile “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası veya birkaç ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ciddi biçimde bozmuştur.

2.1.3. Epidemiyoloji

DEHB çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan olması ve işlevsellikte önemli bozulmalara yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle DEHB epidemiyolojisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

DEHB epidemiyolojik verisi, tanı koymak için gerekli olan bilgilerin subjektif özelliğinin nasıl düzeltileceği, bildirilen semptomların işlevselliği etkileyip etkilemediği bilgisinin olmaması, tanı ölçütlerinin zaman içinde değişimi gibi sorunlar nedeniyle karmaşık hale gelmiştir (G. Polanczyk vd., 2007). Örneğin DEHB'nin tanısı için DSM kriterlerini kullanan ülkelerde, ICD kriterlerini kullanan ülkelere göre DEHB'nin daha sık olduğu şeklinde yanlış bir yorumlama yapılabilir. Yapılan bir çalışmada DSM-IV kriterlerine göre DEHB tanısı konan 579 çocuğun ancak 145'i ICD tanı kriterlerini karşılamıştır (Santosh vd., 2005).

Yapılan çalışmaların metodolojik farklılıkları nedeniyle veriler farklılık göstermekle birlikte DEHB dünya çapında çocukların %5 ila %12'sini erişkinlerin ise %2.25'ini etkilemektedir (G. V. Polanczyk vd., 2014; Song vd., t.y.). Epidemiyolojik örneklerde erkek/kadın oranı 2:1 iken klinik örneklemede 9:1'e kadar çıkmaktadır. Kızlarda yıkıcı semptomlar daha az görülürken, sıklıkla depresyon, anksiyete gibi içe yönelim sorunları gözlenmektedir. Erkeklerin ise psikiyatri kliniklerine başvuru sebepleri sıklıkla dışa yönelim sorunlarıdır. Hiperaktivite belirtileri yaşla birlikte azalma eğilimi gösterir. Okul öncesi dönemde DEHB'nin sıklıkla hiperaktivite şeklinde prezente olması bu bilgiyi desteklemektedir. Çocukluk döneminde DEHB tanısı alan olguların yaklaşık %60'ı yetişkinlik döneminde de bazı semptomlar göstermeye devam ederler (Asherson, 2020; Joseph Biederman vd., 2006).

Son yirmi yılda ülkemizde de DEHB epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 2004 yılında Sivas ilinde yapılan ve 6-15 yaşında 1425 olgunun dahil edildiği bir çalışmada DEHB yaygınlığı %8,1 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada DEHB'li bireylerin %32,2'si "dikkatsiz", %40'ı "hiperaktif" ve %27,8'i "kombine tip" olarak saptanmıştır (Erşan vd., 2004). Gül ve ark. tarafından 2010 yılında DSM-IV kriterleri temel alınarak 6-12 yaş grubundan 1226 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada ise DEHB prevalansı %8,6 olarak bulunmuştur. Ercan ve ark. tarafından İzmir ilinde 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise DEHB prevalansı %12,7 olarak saptanmıştır (Eyüp Sabri Ercan vd., 2016). Yine ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada Türkiye'de çocukluk çağı psikopatolojilerinin yaygınlığı araştırılmıştır. Ülke genelinde 6-13 yaş arasında 5830 çocuk seçilerek yapılan çalışmada çocukluk çağında görülen en sık psikiyatrik bozukluğun %16,7 ile DEHB olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma Türkiye'de bu

alandaki yapılan daha önceki çalışmalara göre DEHB prevalansının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (E.S. Ercan vd., 2019).

2.1.4. Etiyoloji

DEHB, diğer tıbbi ve psikiyatrik bozukluklar gibi, içerisinde genetik ve genetik olmayan birçok faktörün bulunduğu karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. DEHB'yi açıklayabilecek tek bir faktör yoktur. Ayrıca bir risk faktörüne maruz kalmak mutlaka bir bozuklukla sonuçlanmaz. DEHB etiolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar son yıllarda artmış ve birçok nörobiyolojik anormallik saptanmış olsa da halen genetik ve genetik olmayan süreçlerin ve bunların birbiriyle olan etkileşiminin DEHB fenomenolojisine olan yansımaları yeterince bilinmemektedir.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Onlarca yıldır süren araştırmalar, DEHB etiolojisinde ve diğer bozukluklarla komorbiditesinde genlerin hayati bir rol oynadığını göstermektedir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, DEHB'nin nesilden nesile aktarıldığını göstermektedir. DEHB'nin %74'lük yüksek kalıtsallığı, araştırmacıları genetik çalışmalara yönlendirmiştir. Genetik etiyojilerin aydınlatılması, bozukluğun heterojen kimyasının aydınlatılmasının ve bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesinin önünü açacaktır.

Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

2008 yılında 894 DEHB'li olgu ve onların 5-17 yaş arası 1135 kardeşi üzerinde yapılan bir araştırma da, DEHB'li bireylerin kardeşlerinde kontrollerin kardeşlerine kıyasla dokuz kat daha fazla DEHB riski bulundu (W. Chen vd., 2008).

Literatürde evlat edinme araştırmalarına bakıldığında, çalışmalar genetik faktörlerin ailesel faktörlerden daha fazla rol oynadığını göstermektedir. Evlat edinen ailelerin, evlat edinilen çocuğun biyolojik anne babalara oranla daha az sıklıkta DEHB tanı kriterlerini karşıladığı gözlenmiştir (SPRICH vd., 2000).

İkiz çalışmaları, genetik olarak monozigotik (MZ) ikiz çiftleri ile dizigotik (DZ) ikiz çiftlerinin çift içi benzerlikleri arasındaki farka dayanır. DEHB ile ilgili 37 ikiz çalışmasının dahil edildiği bir çalışmada ortalama kalıtsallık %74 olarak bulunmuştur (Akutagava-Martins vd., 2013).

Bağlantı Çalışmaları

Bağlantı çalışmalarında bir DNA segmentinin aileler içinde bir bozuklukla iletildiğine dair kanıt bulmak için genomu araştırılır. Literatür gözden geçirildiğinde hangi kromozomal bölgelerin DEHB ile bağlantılı olduğu konusunda uzlaşma sağlanamadığı görülmektedir (Stephen V. Faraone ve Mick, 2010). Zhou ve ark. yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında 16. kromozom üzerindeki bir bölge için genom çapında anlamlı bağlantı saptadılar (K. Zhou vd., 2008). Bağlantı yöntemi yalnızca büyük etkileri olan genetik varyantları tespit ettiğinden, diğer lokuslar için önemli bulguların azlığı, DEHB üzerinde büyük etkiye sahip ortak DNA varyantlarının var olma ihtimalinin düşük olduğunu düşündürmektedir (S.V. Faraone ve Larsson, 2019).

Bugüne kadar 100'den fazla gen bölgesinin DEHB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular DEHB'nin tek bir gen bölgesiyle ilişkili olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak bağlantı çalışmaları DEHB gibi heterojenik etiyojisi olan hastalıklarda spesifik genlerin saptanması için etkili değildir (Bacanlı, 2015).

Aday Gen Çalışmaları

DEHB'nin tedavisinde kullanılan ilaçların dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemi hedeflemesinden dolayı birçok aday gen çalışması bu yolları incelemiştir. İlaçların özellikle dopamin transporter genini inhibe ederek etki göstermesi, DEHB'li bireylerde yapılan fMRI çalışmalarında dopaminerjik yollarda disfonksiyon görülmesi çalışmaları ağırlıklı dopaminerjik sistem genleri üzerine yönlendirmiştir.

Sonuçlar tutarsız olmakla birlikte 2009 yılında yapılan bir meta-analizde 8 aday DNA varyantının DEHB ile anlam ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Gizer vd., 2009). Bu genler; serotonin taşıyıcı gen (5HTT), dopamin taşıyıcı gen (DAT1), D4 dopamin reseptör geni (DRD4), D5 dopamin reseptör geni (DRD5), serotonin 1B reseptör geni (HTR1B) ve bir SNAP25 olarak bilinen bir sinaptik vezikül düzenleyici proteini kodlayan gen.

Başka bir meta-analiz çalışması yetişkin DEHB ile nöronal proliferasyon, hayatta kalma ve olgunlaşma ile ilişkili BAIAP2 (*Brain-Specific Angiogenesis Inhibitor 1-Associated Protein 2*) geni arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirdi (Bonvicini vd., 2016).

DEHB etiyojisinde önemli rol aldığı düşünülen DRD4 geni, yüksek dürtüselliğe bağlı olabileceği düşünülen “yenilik arayışı kişilik özelliği” ile ilişkilidir (Ebstein vd., 1996). 2004 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında DRD4 geni 7 tekrar allelinin DEHB riskini arttırdığı saptanmış ayrıca başka bir çalışmada DRD4 geni 7 tekrar allelinin ve 2 ve 4 tekrar

alleleline daha az dopamin sinyaline yol açtığı gösterilmiştir. (Gizer vd., 2009; E. Wang vd., 2004).

Pek çok çalışma, dopamin taşıyıcı genini (SLC6A3), özellikle genin 3'-UTR (*untranslated region*) bölgesinde yer alan 40 baz çiftli değişken sayıda tandem tekrar düzenleyici polimorfizmi inceledi. Bu değişken, 9 ve 10 tekrarlı (9R ve 10R) iki ortak allel üretmektedir. İnsanlarda, bu polimorfizmin 10R alleli gençlerde DEHB ile ilişkilendirilirken 9R alleli yetişkin DEHB ile ilişkilendirilmiştir (Stephen V. Faraone ve Mick, 2010; Franke vd., 2010). Ayrıca bir meta-analiz, 9R alelinin, erişkinlerinde artan DAT aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (S. V. Faraone vd., 2014).

Aday gen çalışmaları, dopaminerjik sistem genlerinin yanı sıra serotonerjik, noradrenerjik, kolinerjik, glutaminerjik sistemler ve nöronal plastisite ile ilgili genlerin de DEHB etyopatogenezi ile ilişki olduğunu belirten kanıtlar sunmaktadır (Z. Li vd., 2014).

Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), atasal açıdan benzer ancak fenotipik olarak farklı olan bireyler arasındaki genetik varyantların allel frekansındaki farklılıkları test ederek genotiplerin fenotiplerle olan ilişkilerini ve çok küçük etiyolojik etkilere sahip ortak DNA varyantlarını belirlemeyi amaçlar. GWAS'ta en sık çalışılan genetik varyantlar tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) olmasına rağmen, GWAS insan genomundaki kopya sayısı varyantlarını (CNV) veya sekans varyasyonlarını dikkate alabilir (Uffelmann vd., 2021).

Lesch ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan ilk GWAS çalışmasında ve bir yıl sonra Neale ve ark. tarafından yapılan çalışmada DEHB ile herhangi bir SNP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Lesch vd., 2008; Neale vd., 2008). Bir çalışmada ise SNP rs6565113 ve rs552655 ile DEHB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Lasky-Su vd., 2008).

Literatürde CNV değerlendiren GWAS çalışmaları incelendiğinde bu alanda yapılmış ilk çalışmada herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır (J. Elia vd., 2010). DEHB'li bireylerle yapılan farklı çalışmalarda PARK2 geninde CNV sıklığı anlamlı olarak arttığı, metabotropik glutamat reseptör genleriyle anlamlı ilişkili olduğu saptanmış, 15q13.3 bölgesindeki duplikasyonlar gösterilmiştir (Josephine Elia vd., 2011; Jarick vd., 2014; Lionel vd., 2011).

DEHB araştırmacılarından oluşan bir konsorsiyum tarafından, DEHB'si olan 20.183 birey ve 35.191 kontrolden oluşan 12 çalışmanın GWAS meta-analizinde 12 lokusun genom çapında önem kazandığı saptanmıştır İlgili genler arasında daha önce yetişkin DEHB ve

konusma ve dil bozukluklarında suçlanan FOXP2 özellikle vurgu yapılmıştır (Demontis vd., 2019).

Sonuç olarak DEHB üzerine yapılan genetik temelli çalışmalar bozukluğun birçok genden kaynaklandığını, bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

2.1.4.2. Nöroanatomik Faktörler

DEHB'nin nöroanatomik etiyopatogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan beyin görüntüleme çalışmaları son yıllarda teknolojinin de gelişimiyle birlikte giderek artmaktadır. Beyin görüntüleme çalışmaları temelde yapısal ve fonksiyonel olmak üzere iki farklı etiyojolojiyi ortaya koymaya yöneliktir.

Yapısal görüntüleme çalışmaları DEHB'li bireylerde, özelliklede prefrontal bölgede belirgin olmakla birlikte hem beyaz hem gri maddede olmak üzere total beyin hacminde %3-5 oranında azalma olduğunu göstermiştir (F. Xavier Castellanos ve Tannock, 2002). DEHB'li olgularda beyin görüntüleme çalışmalarının dahil edildiği bir meta-analizde hacim azalmasının en belirgin olduğu alanın sağ putamen ve globus pallidus olduğu saptanmıştır. Yetişkin DEHB'li bireylerde kalıcı DEHB belirtileri ile anterior singulat korteks hacim azalmasının ilişkili olabilecek ve uyarıcı tedavilerin bu dismorfolojiyi azalttığı belirtilmiştir (Ellison-Wright vd., 2008; Frodl ve Skokauskas, 2012). Meta-analitik değerlendirmeler bize striatal yapılardaki bozukluğun DEHB için anatomik bir marker olabileceğini düşündürmektedir (Süren, 2015).

fMRI çalışmaları DEHB tanılı bireylerin bilişsel beceri görevleri sırasında fronto-striatal, fronto-serebellar ve fronto-paryetal bölgelerde aktivasyon azalması olduğunu göstermiştir. 2012 yılında DEHB'li bireylerle yapılan 55 fMRI çalışmasının (39 çocuklar için ve 16 yetişkinler için) dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, DEHB'li çocuklarda çoğunlukla aktivasyon azalmasının yürütücü işlevler ve dikkat ile ilgili sistemlerde olduğu saptanmıştır (Cortese vd., 2012).

2013 yılında DEHB'li bireylerde inhibisyon ve dikkat görevleri içeren toplam 34 fMRI çalışmasının dahil edildiği bir başka meta-analizde de sonuçlar önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Bu meta-analize göre DEHB'li bireyler kontrol grubuna kıyasla, striato-talamik alanların yanı sıra sağ alt frontal kortekste, yardımcı motor alanında ve ön singulat kortekste inhibisyon için azalmış aktivasyon gösterdi. Ek olarak DEHB grubunda sağ dorsolateral prefrontal korteks, posterior bazal ganglionlar ve talamik ve paryetal bölgelerde dikkat görevleri süresince azalmış aktivasyon saptandı (Hart et al., 2013).

Yapılan bir başka meta-analizin sonuçlarına göre ise uzun süreli psikostimulan tedavi kullanımının DEHB'si olan olgularda azalmış DLPFC aktivasyonunu için zaman içinde normalize edici etkileri olduğu gösterilmiştir (Hart vd., 2012).

2.1.4.3. Çevresel Faktörler

Pek çok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi, bir dizi genin küçük etkilerinin birbirleriyle ve çevreyle etkileşiminin bozukluğun gelişmesine yol açtığı görülmektedir. Bozukluğun etiolojisinde rol oynayan veya hastalığın prognozunu olumsuz etkileyebilen çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi hem gerekli önlemlerin alınabilmesi hem de erken müdahale yapılabilmesi açısından önem arz etmektedir (Kessler vd., 2005).

Gebelik, doğum öncesi ve doğum sonrası ile ilgili komplikasyonlar, DEHB patofizyolojisi ile ilişkili en sık görülen çevresel risk faktörleridir. Gebelik sürecinde annenin sigara ve alkol tüketimi, düşük doğum ağırlığı, prematürite veya postmatürite DEHB ile ilişkilendirilmiştir. Eklampsi, intrauterin enfeksiyonlar, zor travmatik doğum gibi komplikasyonların da DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sprich-Buckminster vd., 1993).

2015 yılında 21.775 ikizin dahil edildiği kapsamlı bir çalışmada düşük doğum ağırlığının, dikkatsizlik, hiperaktivite-dürtüsellik ve toplam puanlar dahil olmak üzere tüm DEHB semptomlarının şiddetinin artmasıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ve ikizler arasında paylaşılan tüm çevresel ve genetik karışıklıklar kontrol edildikten sonra bile, düşük doğum ağırlığı ile tüm DEHB belirtileri arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır (Pettersson vd., 2015).

Anne yaşının DEHB'ye etkisini inceleyen popülasyon temelli kapsamlı bir kohort çalışmasına DEHB'si olan 30.674 çocuk toplamda ise 1988 ve 2003 yılları arasında İsveç'te doğan 1.495.543 çocuğun verileri dahil edilmiştir. Bu çalışmaya göre genç yaşta doğum (<20 yaş), DEHB riskinde %78 artış ile ilişkilendirilmiştir (Z. Chang vd., 2014).

Bazı çalışmalar prenatal dönemde annenin sigara tüketiminin plösentel fonksiyonları bozarak fetüsün yetersiz beslenmesine yol açtığını bunun da fetüste nöronal yollara zarar vererek, hücre çoğalması ve farklılaşmasında anormalliklere neden olarak çocuklarda davranışsal ve bilişsel problemleri artırdığını bildirmiştir (Ernst vd., 2001; Wasserman vd., 1999). Bir çok çalışma annenin sigara tüketiminin çocukta DEHB riskini artırdığını göstermiştir (Han vd., 2015; Hjern vd., 2010; Milberger vd., 1998).

Doğum öncesi annenin alkol tüketimi çocuklarda hiperaktivite, yıkıcı ve dürtüsel davranışlar, psikiyatrik bozukluklar ve bozulmuş kognitif becerilerle ilişkilendirilmiştir

(Huizink ve Mulder, 2006). Literatür incelendiğinde verilerin tutarsız olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar doğum öncesi alkol tüketiminin DEHB ile ilişkili olabileceğini bildirirken bazı çalışmalar alkol tüketimi ile DEHB arasında bir ilişki olmadığını ancak kognitif fonksiyonlarda defisitler, sosyal olumsuzluklar ve davranım sorunlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (D'Onofrio vd., 2007; Han vd., 2015; Knopik vd., 2006; Rodriguez vd., 2009). Mevcut literatürdeki veriler prenatal alkol tüketiminin DEHB gelişiminde sigara tüketimi kadar etkin bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sunmamaktadır. Bu nedenle doğum öncesi alkol tüketimi ve DEHB ilişkisini aydınlatmaya yönelik daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır (Güney vd., 2015).

2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme

DEHB çocukluk çağında görülen en sık psikiyatrik bozukluklardan biridir. Erken çocukluk döneminde başlayan ve sıklıkla erişkin yaşamda da işlevsellik üzerine olumsuz etkileri devam edebilen dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik gibi çekirdek belirtilerle karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır (American Academy of Pediatrics, 2011). Kesin tanı için rutin bir laboratuvar veya görüntüleme tetkiki olmayıp tanı aile, çocuk ve diğer bakım verenlerle yapılan görüşmelerle netleştirilir (Mukaddes ve Ercan, 2018). Yapılan görüşmelerde çocuğun genel bilişsel ve psikiyatrik durumu da değerlendirilmelidir. Tanı koyma sürecinde ebeveyn ve öğretmenler tarafından doldurulan ölçeklerden gerekirse yardım alınabilir. Klinik pratikte sıklıkla Turgay ölçeği, Conner's ebeveyn ve öğretmen derecelendirme ölçekleri, Ercan Okul Öncesi Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği gibi ölçekler kullanılmaktadır. Rutin pratikle çok sık kullanılmamakla birlikte gerektiğinde çeşitli nöropsikolojik testler de uygulanabilir (Budagova, 2020).

DEHB'li çocuklar sıklıkla okul döneminde tanı alıyor olsalar da belirtiler sıklıkla okul öncesi yıllarda başlamaktadır. DEHB belirtileriyle çocuk ve ergen psikiyatri kliniğine başvuran çocukların ebeveynleri çoğu semptomların 4 yaşında veya daha erken başladığını bildirmiştir (Connor, 2002). %2,1 olarak tahmin edilen okul öncesi çocuklarda DEHB tanısı alma oranları, okul çağındaki çocuk ve ergenlere göre daha düşüktür (Danielson vd., 2018)

Okul öncesi çocuklarda gelişimsel faktörler nedeniyle DEHB tanısı koymak güç olabilmektedir. Okul öncesi çocuklar daha sınırlı ortamlarda vakitlerini geçirirler ve bu dönemde büyük çocuklara kıyasla küçük çocuklarda daha yüksek düzeyde aktivite ve dürtüsellik beklenir. Okul öncesi dönem çocuklarla yapılan DEHB çalışmalarında hiperaktif-dürtüsel alt tipin dikkat eksikliği alt tipe göre daha sık olduğu açıkça görülmüştür. Bu dönemde

DEHB'nin çekirdek belirtileri yanı sıra, agresyon, karşı gelme davranışları ve konuşma bozuklukları ön plandadır (Ghuman ve Ghuman, 2013). Sosyal uyumun zayıflığı nedeniyle diğer çocukların oyunu bozacak şekilde hareket halindedirler. Sık sık düşme yaralanma riski taşıdıklarından gözetime ihtiyaç duyarlar (Murray, 2010). Lahey, özellikle okul öncesi dönemden okul çağına geçiş sırasında DEHB alt tiplerinin tanısal istikrarsızlığını vurgulamıştır (Lahey vd., 2005). 2014 yılında yapılan bir çalışmada okul öncesi dönem ve okul çağını içeren 3 ayrı zamanda DEHB'li çocuklar incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda hareketli-dürtüsel alt tip oranı giderek azalma eğilimi gösterirken dikkatsiz alt tip artma eğilimi gösterdi (Curchack-Lichtin vd., 2014). Bazı yazarlar bu tanısal instabilite nedeniyle DEHB alt tiplerinin okul öncesi dönemde uygulanmaması gerektiğini ifade etmiştir (Lahey ve Willcutt, 2010).

DEHB, sosyal uyum ve akademik başarı için gerekli becerileri önemli biçimde etkileyen bir bozukluk olması nedeniyle çocuklarda DEHB'nin fark edilmesi en çok okul döneminde olmaktadır (Russell A. Barkley vd., 2006). Bu dönemde çocuklar akademik işlevselliklerinin bozulması nedeniyle sıklıkla beklenenin altında akademik performans gösterirler. Ev ödevlerini tamamlamakta, planlamakta zorluk çekerler. Okul çağı DEHB'li çocuklarda sınıf tekrarının daha sık olduğu bildirilmiştir (J. Biederman vd., 1998). Yaşla birlikte psikososyal bozulmalar artar. Bu hem aile içi hem de öğretmen ve akran ilişkilerinde de bozulmalara yol açar. Bu bozulmalara ikincil olarak başka psikiyatrik belirtiler de sıklıkla ortaya çıkar (Spencer vd., 2007).

Çocukluk döneminde DEHB tanısı almış ergenlerde tanısal stabilite %65 oranındadır (Wolraich vd., 2011). Ergenlik dönemine gelindiğinde genellikle hiperaktivite belirtileri azalır. Ortaokul ve lise döneminde artan akademik yük nedeniyle, akademik başarıyla ilişki sorunlar artar. Dikkat eksikliği belirtileri nedeniyle günlük yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli olan temel sorumlulukları organize etmekte, planlamakta veya tamamlamakta güçlük çekerler. Uzun süre dikkat gerektiren işleri yaparken sıkılırlar veya sık sık dikkatsizce hatalar yaparlar (Moriyama vd., 2012). Yine de dikkatsizlik ile ilgili belirtiler yıkıcı davranışlar kadar aşık olmaz. Olmadığından, dikkatsiz alt tip sıklıkla gözden kaçırılır. Zamanla azalan hiperaktivite sürekli olan bir iç huzursuzluk şeklinde de gözlenebilir (McLennan, 2016). DEHB'li ergenlerde okuldan kaçma, düşük benlik saygısı, sigara, alkol ve madde kullanımı, korunmasız cinsel ilişki, suç niteliği oluşturan davranışlarda bulunma olasılığı akranlarına kıyasla daha sık görülür (Rokeach ve Wiener, 2018). Bu dönemde depresyon, anksiyete bozuklukları, KOKGB, DB psikiyatrik komorbiditeler sık görülmektedir. Hastaların çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniğine DEHB'li bireylerin DEHB'nin çekirdek belirtilerinden ziyade bu gibi ikincil sebeplerle de başvurabileceği unutulmamalıdır (Miller vd., 2010).

2.1.6. Komorbid Durumlar

DEHB’de psikiyatrik komorbiditelerle ilgili çalışmalarda klinik örneklemede komorbid bozukluk oranı %70-93 olarak raporlanmıştır. Komorbidite bazen DEHB’nin kendisinden daha fazla işlev kaybına yol açtığı gibi aynı zamanda DEHB semptom şiddetini de artırmaktadır. Erken yaşta başlayan DEHB sıklıkla KOKGB ve DB gibi dışa yönelim bozukluklarıyla birliktelik gösterirken, geç başlangıçlı DEHB daha çok depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi içe yönelim bozuklukları ile birlikte rapor edilmiştir (Connor et al., 2003). Komorbid durumlar DEHB alt tiplerine göre de değişebilmektedir. Örneğin hiperaktif veya bileşik alt tipte KOKGB ve DB birlikteliği daha sık bildirilmektedir (Huh vd., 2011).

KOKGB, DB gibi yıkıcı davranış bozuklukları (YDB) DEHB’ye sırasıyla %70 ve %50 oranında eşlik edebilmektedir (Daviss, 2008). YDB varlığı DEHB’nin seyrini ve tedaviye yanıtı olumsuz etkilemektedir. Bu tür olgularda DEHB tedavisinde yüksek dozlara çıkılması veya antipsikotik veya duygudurum düzenleyici gibi ek ajanların tedaviye eklenmesi gerekebilir (Pliszka vd., 2006).

DEHB’li çocuklarda yaşla birlikte artan oranda anksiyete bozukluğu (AB) komorbiditesi bildirilmiştir. Ergenlik döneminde DEHB’si olan bireylerin artan sosyal, akademik sorumlulukları artarken diğer yandan DEHB ilişkili zorluklar nedeniyle akranlarına kıyasla bu alanlarda daha fazla zorluk yaşamaları AB komorbiditesini artırabilir. Ayrıca zamanla hiperaktivitenin azalması, dikkatsizlik belirtilerinin devam etmesi ergenlerde DEHB’nin tanınmasını zorlaştırabilir (D’Agati vd., 2019).

DEHB’li bireyler komorbid duygudurum bozuklukları açısından da DEHB’li olmayanlara göre risk altındadır. Depresyon, DEHB’si olan bireylerde DEHB’si olmayanlara göre daha sık görülmekte, daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. DEHB/depresyon komorbiditesinin %12-50 arasında görüldüğü ve artmış hastalık süresi, suicidal girişim ve hastane yatışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Joseph Biederman vd., 2008). DEHB’li bireylerde unipolar depresyonun bipolar depresyona dönüşme riski DEHB’si olmayanlara göre daha yüksektir. Bipolar Bozukluğu (BB) olan bireylerde DEHB komorbiditesi %60-90 arasında iken DEHB’si olan bireylerde BB görülme oranı %11-22 arasında değişmektedir. Yine DEHB/depresyon komorbiditesinde olduğu gibi DEHB/BB komorbiditesi de erken başlangıç yaşı, daha şiddetli semptomlar ve daha yüksek intihar oranlarıyla ilişkilidir. DEHB ve BB’nin dikkatsizlik, çok konuşma ve hareketlilik gibi örtüşen semptomları bu iki bozukluğun birbirinden ayrılmasını güçleştirmektedir (Mucci vd., 2019). Literatürde bu iki bozukluğun birbirinden bağımsız olduğuna, aynı hastalığın farklı görünümleri olabileceğine dair görüşler

mevcuttur (S. V. Faraone vd., 1997). Ayırıcı tanıda ortak belirtilerin kronik seyri DEHB'yi, epizodik seyri BB'i düşündürür. Ayrıca ailede BB bozukluk öyküsü ve çekirdek mani belirtilerinin (eleve duygudurum, grandiyozite, azalmış uyku ihtiyacı ve hiperseksüalite) varlığı BB lehine bulgulardır (Coşkun ve Zoroğlu, 2016).

Çocuk ve ergenlerde DEHB varlığı artmış sigara, alkol ve madde kullanımını riski ile ilişkilendirilmiştir. DEHB'li bireylerde DEHB olmayanlara göre sigara, alkol ve madde kullanımını daha erken yaşta başlamakta, daha kısa sürede bağımlılık geliştirmekte ve daha fazla işlevsellik kaybına yol açmaktadır. Madde kullanım bozukluğu (MKB) olanların %50'sinde DEHB komorbiditesi olduğu bildirilmiştir. Komorbidite durumunda tedavi önceliği MKB'ye verilmelidir (Harstad vd., 2014).

DEHB aynı çatı altındaki diğer nörogelişimsel bozukluklarla da sık birliktelik göstermektedir. Nörogelişimsel bozukluklar içinde Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) DEHB'ye en sık eşlik eden bozukluktur. Yapılan çalışmalar DEHB ve ÖÖG komorbiditesinin %8-90 arasında olduğunu göstermiştir (DuPaul vd., 2013). Tik Bozukluğu, DEHB'li bireylerin %20'sinde görülmekteyken Tourette Sendromunda DEHB görülme sıklığı %50 olarak bildirilmiştir (Poh vd., 2018). DSM-IV, DEHB ve OSB birlikte tanımlamasına izin vermezken, DSM-V'te bu durum ortadan kaldırarak tanı kriterleri karşılandığında DEHB ve OSB eş tanısına izin vermiştir. OSB tanılı bireylerde %80 oranında DEHB bildirilirken, DEHB'li bireylerde OSB oranı %40 olarak bildirilmiştir (Antshel vd., 2013).

2.2. BÜYÜME FAKTÖRLERİ ve DEHB İLİŞKİSİ

Nöral gelişim sırasında nörogenez, gliogenez, hücrel göç, hücre farklılaşması, sinaps oluşumu gibi birçok nörobiyolojik olay eş zamanlı olarak gerçekleşir. Bu nörobiyolojik süreçlerde, büyüme faktörleri (BF) önemli rol oynar ve doğum sonrası beynin gelişmesine yardımcı olur (Costales ve Kolevzon, 2016). Literatürde BF'nin çeşitli psikiyatrik bozukluklardaki farklı klinik belirtileri açıklayabilen motor, duygusal ve bilişsel işlevleri modüle ettiğine yönelik artan kanıtlar mevcuttur (Galvez-Contreras vd., 2016).

Nörogelişimsel bozukluklar kompleks etiyolojiye sahiptir ve erken çocuklukta başlangıç ile karakterizedir. Anormal BF ekspresyonu, yetişkinlik döneminde de bazı belirtilere katkı sunabilen, embriyogenez sırasındaki ilk patolojik değişikliklerden birisi gibi görünmektedir (Homberg vd., 2016).

DEHB ve OSB sıklıkla birlikte görülmektedir ve patofizyolojileri belirsizliğini koruyor olsa da nöronal dokuda anormal büyüme, bilişsel bozukluk, erkek egemenliği ve serum ve

beyinde anormal BF ekspresyonu gibi ortak özellikler paylaşmaktadır (Visser vd., 2016). Özellikle bazı BF'nin ekspresyon düzeyleri DEHB'nin ve OSB'nin klinik belirtileriyle ilişkilidir (Shim vd., 2015). Bu korelasyon BF'nin nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisindeki olası rollerini ve bu bozukluklar için teşhis ve prognoz oluşturmak için BF'leri serolojik biyobelirteçler olarak kullanma olasılığını ortaya koymaktadır (Galvez-Contreras vd., 2017).

DEHB'deki özellikle prefrontal korteks, nükleus akumbens, striatum, substansia nigradaki dopamin ve dopamin taşıyıcı reseptörlerdeki işlev bozukluğu DEHB'nin patofizyolojisini açıklayan ana hipotezdir (Banaschewski vd., 2010). Literatürde DEHB ile ilişkisi yaygın biçimde araştırılmış olan nörotrofin ailesinin üyesi olan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), bir büyüme faktörü olup, korteks ve hipokampüste yoğun olarak bulunmakta ve dopamin homeostazında görev alarak nöronal hayatta kalma, plastisite ve proliferasyonda temel bir rol oynar (Amiri vd., 2013). Yapılan bazı çalışmalar BDNF ve reseptörü TrkB aktivitesindeki farklılıkların DEHB'nin ana semptomlarını açıklayabilecek orta beyindeki dopaminerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Liu vd., 2015). Başka bir çalışmada DEHB'de düşük serum seviyelerinin yetişkinlik dönemine kadar devam ettiği gösterilmiştir (Corominas-Roso vd., 2013).

Yapılan hayvan çalışmalarında hipokampüste düşük BDNF düzeylerinin bellek bozukluğu ile ilişkilendirirken, başka bir çalışmada DEHB modeli için dopamin transporterden yoksun bırakılan farelerin frontal kortekslerinde düşük BDNF ekspresyonu saptanmıştır (Fumagalli vd., 2003; Jeong vd., 2014).

Literatürdeki mevcut veriler BDNF sinyal yolunun, DEHB'de bilişsel performans ve beyin yapısındaki değişikliklerle ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (Galvez-Contreras vd., 2017). Öte yandan DEHB semptomlarını modüle eden çeşitli farmakolojik tedaviler de BF düzeylerini değiştirebilir. Örneğin Trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri BDNF düzeylerini yükseltirken DEHB'li bireylerde metilfenidat kullanımı, PFC'de BDNF ekspresyonunu artırır (Simchon-Tenenbaum vd., 2015; Tsai, 2003). DEHB'li çocuklarda 6 haftalık metilfenidat tedavisinin plazma BDNF düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (Amiri vd., 2013).

DEHB'nin patofizyolojisi ile ilgili başka bir BF de *Glial-derived neurotrophic factor* (GDNF)'dir. Nöroinflamasyona karşı nöroprotektif etkilere sahip olan GDNF serotonerjik ve dopaminerjik nöronların sağ kalımında görev almaktadır. Bilgiç ve ark. tedavi edilmemiş DEHB'li çocuklarda yaptıkları çalışmada yüksek plazma GDNF seviyeleri bildirilmiştir. Bu çalışmada DEHB şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında ilişki bildirmezken, başka bir

çalışmada yüksek GDNF düzeyleri dikkatsizlik, hiperaktivite-dürtüsellik ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Bilgiç vd., 2017; Shim vd., 2015).

Nerve growth factor (NGF), BDNF gibi nörotrofin ailesinin üyesi olan bir büyüme faktörüdür ve kolinerjik nöronların gelişiminde ve beyin plastisitesinde görev alır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilaç kullanmayan DEHB hastaları ve kontrol grubu serum NGF düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve serum NGF düzeylerinin tedavi almayan DEHB'lerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bu nedenle NGF'nin DEHB patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceği bildirilmiştir (Guney vd., 2014).

DEHB patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen bir diğer büyüme faktörü olan Neurotrophin-3 (NT-3) ise nöronların hayatta kalmasını, farklılaşmasını sağlar. NT-3 ekspresyonundaki değişiklikler, DEHB için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Ribasés vd., 2009). Tedavi edilmeyen DEHB'li hastalarda serum NT-3 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Bilgiç vd., 2017).

Beyin gelişimi ve onarımında görevli *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sinyallemedeki değişiklikler serebral korteksin dejenerasyonu ile ilişkilendirildiğinden, bu değişikliklerin DEHB hastalarının serebral anormalliklerinde rol oynaması olası olduğu bildirilmiştir (Jesmin, Togashi, Mowa, vd., 2004; Jesmin, Togashi, Sakuma, vd., 2004).

Bir başka büyüme faktörü olan *Insulin-like growth factor 2* (IGF2)'nin DNA metilasyonunun son zamanlarda DEHB geliştirmek için predispozan bir faktör olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Schuch vd., 2015).

Büyüme faktörlerinin serum seviyelerindeki değişiklikler DEHB dışında, şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete hastalıkları ve diğerleri gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların patogenezi, klinik görünümü, prognozu ve semptom şiddeti ile de ilişkilendirilmiştir. Mevcut literatürdeki güncel kanıtlar büyüme faktörlerinin nörogelişimsel olan ve olmayan psikiyatrik bozuklukların veya bazı bilişsel, emosyonel veya sosyal eksikliklerin biyobelirteçleri olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (Castillo vd., 2020; Chadwick ve Goode, 2008; Galvez-Contreras vd., 2016; Pedrotti Moreira vd., 2019)

2.3. NEUREGULİN AİLESİ

Neuregulinler (NRG), epidermal büyüme faktörü (EGF) ailesine ait olan, nöral gelişim ve beyin aktivitesi homeostazında görev alan ve beyin travması, omurilik yaralanması, periferik nöropati ve şizofreni dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik bozuklukta çok sayıda rol oynayan bir büyüme faktörü ailesidir (Ou vd., 2021). Bu ailenin ilk üyesi olan NRG-1, ErbB

reseptörlerinin aktivasyonu, Schwann hücre büyümesinin uyarılması ve asetilkolin reseptör ekspresyonunun indüklenmesi dahil olmak üzere çok farklı biyolojik fonksiyonları yaklaşık 20 yıl önce keşfedilmiştir (Mei ve Xiong, 2008). O zamandan beri NRG-2, NRG-3, NRG-4, NRG-5, NRG-6 olmak üzere 5 ek NRG geni tespit edilmiştir. Her NRG genin çoklu izoformları mevcuttur (örn; NRG-1 için 30'un üzerinde izoform tanımlanmıştır). Tüm NRG izoformları, NRG proteinlerinin ErbB reseptörü tirozin kinazları ile ilişkisini düzenleyen epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bir alanı kodlayan bir fragman içerir. NRG'lerin pleiotropik aktivitelerinin, EGF reseptörüne yapısal benzerlik sergileyen bir dizi reseptör protein tirozin kinaz tarafından iletiildiği bilinmektedir (Gassmann ve Lemke, 1997).

ErbB reseptör ailesi ErbB1, ErbB2, ErbB3 ve ErbB4 olmak üzere dört transmembran tirozin kinaz ile oluşturulur (Baulida vd., 1996). NRG'ler hücre içi bazı sinyal yollarını başlatan ErbB ailesinin reseptör tirozin kinazlarıyla etkileşime girer ve bunları aktive eder. Bu sinyal ağının birkaç üyesi, şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarla ve bu bozukluklardaki dikkat defisitleri ve kognitif yıkımla ilişkilendirilmiştir (Mei ve Nave, 2014).

2.3.1. Neuregulin-1

NRG-1, NRG büyüme faktörleri ailesinin en tanınmış üyesidir. Literatürde “*neu farklılaşma faktörü*”, “*heregulin*”, “*asetilkolin reseptörü indükleyici aktivite*”, “*glial büyüme faktörü*” ve “*duyusal ve motor nöron türevli faktör*” gibi çok sayıda farklı isimlerle adlandırılmıştır (Ou vd., 2021). Kortikal nöronlarda, beyaz madde astrositlerinin yüzeyinde, beyin omurilik sıvısında, hipotalamus, hipokampus, bazal ganglionlar ve beyin sapı dahil olmak üzere gelişmekte olan beyin dokularında bol miktarda eksprese edilir. NRG-1 geni hem insanda hem de farede 8. kromozom üzerinde bulunur ve 21 ekzonu kodlayabilir (Steinthorsdottir vd., 2004). Şimdiye kadar 6 farklı NRG-1 alt tipi ve 30'dan fazla izoformu keşfedilmiştir ve bu alt tipler arasında en çok “Tip I” ve “Tip III” araştırılmıştır (Falls, 2003).

Tüm NRG-1 alt tipleri biyolojik aktivitelerini düzenlemek için gerekli olan EGF benzeri bir alan içermektedir. NRG-1 hücre dışı alandan hücre içine sinyal iletmek için bu EGF benzeri alan ile ErbB tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma ile birlikte NRG-1 PI3K/PKB, MAPK/ ERK ve p38/MAPK gibi hücre içi sinyal yollarını aktive ederek çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlere dahil olur (Calvo vd., 2011).

NRG-1, ErbB tirozin kinaz reseptörleriyle etkileşimi ile çoklu hücre içi yollar üzerinden nöronal migrasyon, glial hücre gelişimi, sinaps formasyonu, nörotansmisyon,

miyelinasyon gibi görevlerde rol alır. Kortikal nöronlar üzerinde nöroprotektif ve nörotrofik etkileri olmakla birlikte ayrıca santral sinir sistemi hasarında onarım süreçlerini düzenlemede de çok yönlü görevleri olduğu gösterilmiştir (Kataria vd., 2019). Halihazırda NRG-1/ErbB sinyal yolağının erken kortikal gelişimine dair geniş bir literatür mevcuttur. Bu sinyal yolağı aynı zamanda nörogelişimsel hastalıklarda (şizofreni ve DEHB gibi) bozulmuş çalışma belleği ve dikkat gibi yürütücü işlevleri düzenlemede de görevlidir. NRG-1 nörogelişimsel hastalıkların tedavisinde ilgi çekici bir molekül olarak da son yıllarda öne çıkmaktadır (Shi ve Bergson, 2020). NRG-1 tedavisi ratlarda hücre dışı dopamin seviyelerini akut ve belirgin bir şekilde artırır, psikiyatrik bozukluğu olan kişilerde ise bilişsel eksikliklerle ilişkili bir tür yerel nöronal ağ aktivitesinin gama salınımlarının gücünü düzenler (Gonzalez-Burgos vd., 2015). NRG-1 ve ErbB4'te hedeflenen mutasyonlara sahip farelerde yapılan çalışmalar, psikiyatrik bozukluklarda bu yolun 'biyolojik olasılığı' için güçlü deneysel kanıtlar sağlamaktadır (Neddens ve Buonanno, 2011). Yakın tarihli bir çalışmada, hipoksik hasarı indüklemek için ventral hipokampus bölgesine CoCl₂'nin mikroenjeksiyonu yapılan bunu takiben anksiyete ile ilişkili davranışlar ve azalmış sosyal davranışlar gösteren farelerin NRG-1 tedavisi ile davranışsal anormalliklerinde önemli ölçüde hafifleme olduğu belirtilmiştir. NRG-1 tedavisi farelerde nöroinflamasyonu da azaltmıştır (Yoo vd., 2022).

Şimdiye kadar birçok çalışma NRG-1 geni ile nörogelişimsel bir bozukluk olan şizofreni arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Moleküler genetiğin gelişmesiyle birlikte pek çok genin şizofreniyle ilişkisi gösterilmiştir ve bunların arasında en destekleyici olan gen NRG-1'dir (B. Li vd., 2007). Birkaç çalışmada bazı popülasyonlarda NRG-1 polimorfizminin şizofreni gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (He vd., 2016; J. Z. Yang vd., 2003). NRG'ler ile artmış şizofreni riski arasındaki ilişki NRG'lerin beyin fonksiyonlarının üzerindeki geniş kapsamlı etkileriyle belirlenebilir (F. Wang vd., 2009). NRG'ler ve şizofreni arasındaki ilişki üzerine artan ilgiye rağmen, NRG-1 veya ErbB4 genlerinin mutasyonu şizofreni vakalarının sadece küçük bir kısmından sorumlu olabileceği belirtilmektedir (Harrison ve Weinberger 2005).

Tedavi almayan şizofreni hastalarında periferik NRG-1 düzeylerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir (R. Wang vd., 2015). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise otizmlili çocuklarda NRG-1'in periferik dolaşım düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (Esnafoglu, 2018).

2016 yılında yapılan bir deney hayvanı çalışmasında, farelere kronik antipsikotik uygulanmasının prefrontal kortekslerinde NRG-1 ekspresyonunu ve NRG-1/ErbB sinyalini iyileştirdiği saptanmıştır (Dang vd., 2016). Ayrıca araştırmalar NRG-1'in şizofreni etiopatogenezinde rolü olduğu bilinen γ -aminobütirik asit (GABA) internöronlarının

farklılaşması, göçü ve olgunlaşması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur (Díez vd., 2014; Flames vd., 2004).

2.3.2. Neuregulin-2

Doğum sonrası ve yetişkin beyindeki belirgin ekspresyonuna rağmen, NRG-1'in en yakın homoloğu olan NRG-2'nin işlevi, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluklardaki potansiyel rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Yazında NTAK olarak da bilinen NRG-2 gelişmekte olan beyinde özellikle germinal tabakada güçlü biçimde eksprese edilir. Hem aksonları hem dendritleri hedef alan NRG-1'in aksine NRG-2, nöronların daha çok dendrit bölgelerinde yoğunlaşmıştır bu NRG-2'nin NRG-1'den daha kesin biyolojik işlevlere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Yamada vd., 2000). Çalışmalar NRG-2'nin nöronlar üzerindeki ErbB3 reseptörlerine bağlanarak nöronal hayatta kalmayı ve in vitro akson uzantısını destekleyebileceğini göstermiştir (Nakano vd., 2016).

NRG-2'yi içeren üç geni kapsayan 5q31 mikrolelesyonu olan çocuklarda, beyaz madde anormallikleri ve ciddi gelişimsel ve entelektüel gecikmeler olduğu saptanmıştır (Shimojima vd., 2011). NRG-2 lokusunu kapsayan bölge (5q23-33) şizofreni riski ile ilişkilendirilmiş ve genom çapında taramalarında DEHB ile genetik olarak bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Arcos-Burgos vd., 2004). NRG-2'nin işlevini anlamaya yönelik NRG-2 nakavt ratlarla yapılan bir çalışmada, şizofrenideki dopamin dengesizliğine benzer olarak bu ratların dorsal striatumlarında daha yüksek hücre dışı dopamin düzeyleri, ancak medial prefrontal kortekslerinde daha düşük dopamin seviyeleri olduğu gösterilmiştir. Daha önce ErbB4 nakavt ratlarda yapılan çalışmalarda olduğu gibi, NRG-2 nakavt ratların da psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bir dizi hiperaktivite, disinhibisyon, amfetamine aşırı duyarlılık, antisosyal davranışlar, azalmış kaygı gibi davranışlar ve belirtiler sergilediği gözlenmiştir (Yan vd., 2018).

2.3.3. Neuregulin-3

Neuregulin 3 (NRG-3), nöronal olarak zenginleştirilmiş bir büyüme faktörü ve beyin gelişimi ve plastisitede pleiotropik roller oynayan ErbB4 reseptör kinaz için spesifik bir liganddır. Amino asit sekansında NRG-1 ile %31 homolojiye sahiptir (Zhang vd., 1997). Paralogu NRG-1'e benzer şekilde, nöral progenitör hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü düzenler ve embriyonik serebral korteksin gelişimi için gereklidir (Carteron vd., 2006). Reseptör tirozin kinaz ErbB4'ün spesifik bir ligandı olan NRG-3'ün yapısı ve polimorfizmi,

gelişim geriliği, bilişsel bozukluk, otizm ve şizofreni dahil olmak üzere bir dizi nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Meier vd., 2013).

Birkaç çalışma, NRG-3 genindeki (NRG-3) genetik çeşitliliği, gelişimsel gecikme, bilişsel bozukluk ve psikiyatrik hastalık dahil olmak üzere heterojen bir nörogelişimsel bozukluk grubuyla ilişkilendirmiştir (Balciuniene vd., 2007). Özellikle, NRG-3'ün şizofreni ile ilişkisine dair kanıtlar birikmiştir. Bugüne kadar, birkaç bağlantı çalışması, NRG-3'ün (10q22-q23) genomik bölgesini bir şizofreniye yatkınlık lokusu olarak göstermiştir (B vd., 2009). 358 şizofreni hastasının ve 111 bipolar hastanın dahil edildiği bir çalışma NRG-3 varyantının her iki grupta da kognitif defisitle anlamlı ilişki gösterilmiştir (Meier vd., 2013). NRG-3-ErbB4 sinyalinin, şizofreni tedavisi için potansiyel bir hedef olarak incelenen PI3K proteininin aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (Krivosheya vd., 2008; Papaleo vd., 2016). Nikotin bağımlı orbitofrontal korteks (OFC) plastisitesi ve kognisyonun, NRG-3 sinyalleme ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, nikotinin NRG-3/ErbB4 üzerinden GABAerjik inhibisyon yoluyla OFC'deki sinaptik plastisiteyi kontrol ettiği ve NRG-3'te genetik varyasyonun nikotin bağımlılığına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (L. Zhou vd., 2018).

Bu çalışmanın amacı 8-18 yaş arası DEHB olan çocuklar ile kontrol grubunu periferik dolaşımdaki NRG-1, NRG -2 ve NRG-3 düzeyleri açısından karşılaştırmaktır. Literatürde DEHB etyopatogenezini aydınlatmak amacı ile DEHB'li çocuklarda serum NRG -1, NRG -2 ve NRG-3 düzeylerinin ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

2.4. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ

- 1- DEHB tanılı 8-18 yaş arası çocuk ve ergenler ile kontrol grubunun periferik dolaşımdaki Neuregulin-1, Neuregulin-2, Neuregulin-3 düzeylerinde farklıdır.
- 2- DEHB tanılı 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde DEHB alt tipleri ile periferik dolaşımdaki Neuregulin-1, Neuregulin-2, Neuregulin-3 düzeylerinde farklıdır.
- 3- DEHB tanılı 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde DEHB semptom şiddetleri ile serum Neuregulin-1, Neuregulin-2, Neuregulin-3 düzeyleri arasında korelasyon mevcuttur.

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışma hasta grubunun NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 kriterlerine göre DEHB tanısı olan 8-18 yaş arası 101 çocuk ve/veya ergen ile oluşturulmuştur. Çocukların muayeneleri sırasında klinisyen tarafından Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T) uygulanarak katılımcılarda ek psikiyatrik komorbidite olmadığı saptanmıştır.

Kontrol grubu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran 8-18 yaş arası, herhangi bir psikopatolojisi olmayan, kronik, fiziksel, metabolik, aktif enfeksiyöz hastalığı olmayan 51 çocuk ve/veya ergen ile oluşturulmuştur.

Çalışma ve Kontrol Grubu Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri Aşağıda Belirtilmiştir:

Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri

1. Katılımcıların 8-18 yaş aralığında olması
2. Katılımcının Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5) tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış olması
3. Katılımcının annesi ve/veya babası ile muayeneye gelmiş olması
4. Ebeveyninden ve katılımcıdan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması
5. Katılımcının anne veya babasının ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması

Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri

1. Katılımcının kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik veya akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.)
2. Katılımcının DSM-5 tanı kriterlerine göre davranım bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, özgül öğrenme bozukluğu veya başka herhangi bir nörogelişimsel bozukluk veya psikiyatrik tanısının olması
3. Katılımcının geçmişte şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarı öyküsünün olması
4. Son 6 ay içinde psikotrop ilaç kullanım öyküsünün olması.

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

1. Katılımcının 8-18 yaş aralığında olması
2. Katılımcının DSM-5'e göre herhangi bir nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluk tanısı almaması
3. Katılımcının anne ya da babası ile görüşmeye gelmiş olması
4. Ebeveynlerden ve katılımcıdan çalışmaya katılıma dair sözlü ve yazılı onam alınmış olması
5. Katılımcının anne veya babasının ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olması

Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri

1. Katılımcının kronik bir bedensel, respiratuar, metabolik, enfektif, genetik, nörolojik veya akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığının olması
2. Şiddetli kafa travması veya organik beyin hasarı öyküsünün olması
3. Katılımcının herhangi bir dönemde DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması

3.2. YÖNTEM

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 kriterlerine göre dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı olan 8-18 yaş arası 101 çocuktan hasta grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu olarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran 8-18 yaş arası, herhangi bir psikopatolojisi olmayan, kronik, fiziksel, metabolik, aktif enfeksiyöz hastalığı olmayan 51 çocuk ve/veya ergen yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirildikten sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılara ve ebeveynlere çalışma ve doldurulacak ölçeklerle ilgili bilgi verilmiştir. Ardından dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcı ve ebeveynlerden sözel ve yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Katılımcıların tanısal açıdan muayeneleri sırasında saptanan ve ebeveynleri tarafından bildirilen semptomları Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T) uygulanarak DSM-5 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Ardından Sosyodemografik veri

formu ve Hollingshead-Redich Ölçeği yine klinisyen tarafından tüm katılımcılar için doldurulmuştur. Hasta ve kontrol grubundan yer alan katılımcıların anne-babaları tarafından Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) ölçeğini doldurmuşlardır. Çalışmaya dahil edilen tüm çocuk ve ergenler ise Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş Formu (ÇADÖ-Y)'nu doldurmuşlardır. Hasta ve kontrol grubunun boy ve kiloları klinisyen tarafından ölçülerek kaydedilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan serum NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 düzeylerinin çalışması amacı ile 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Form araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olup sosyodemografik özellikler (çocuğun yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu kardeş sayısı, aile yapısı, ekonomik durum gibi) ve klinik özellikler (özgeçmiş ve soygeçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü gibi) belirlenmiştir.

3.3.2. Hollingshead-Redich Ölçeği

Ölçek, psikiyatrik hastalıklar ve kişinin sosyal statü düzeyi arasında ilişki olduğu düşüncesi ile 1958 yılında geliştirilmiştir (Pols, 2007). 1987 yılında Tiryaki tarafından Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır. Ölçekte anne-babanın mesleki ve eğitim durumları temel alınarak beş ayrı sosyoekonomik-sosyokültürel seviye tanımlanmıştır. 1 en yüksek seviye iken, 5 en düşük seviye olarak tanımlanmıştır.

3.3.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T)

ÇDŞG-ŞY-T ölçeği, 1997 yılında DSM-IV tanı kriterlerine göre 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde değerlendirme anındaki ve geçmişteki psikiyatrik bozuklukları saptamak amacıyla geliştirilmiş bir görüşme formudur (Kaufman vd., 1997). Çocuk ve ergenlerde,

psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları gibi birçok psikopatolojinin temel belirtileri sorgulanır. Türkçe geçerlik güvenilirliği yapılmıştır (Unal vd., 2019).

3.3.4. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Bu ölçek DSM-IV tanı kriterleri esas alınarak hazırlanmış, toplam 41 maddeden oluşan, dikkatsizlik, hiperaktivite, dürtüsellik, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu ve Davranım Bozukluğunu sorgulayan likert tipi bir ölçektir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (E.S. Ercan vd., 2001).

3.3.5. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Bu ölçek, DSM-IV tanı kriterleri esas alınarak çocuk ve ergenlerde depresyon ve anksiyete bozukluklarını taramak için oluşturulmuştur. 6 alt bölüm ve 47 maddeden oluşur. Major depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, panik bozukluk ve sosyal fobi belirtileri taranmaktadır (Chorpita vd., 2000). Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması ise 2007 yılında Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gormez vd., 2017).

3.4. UYGULAMA

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları bölümüne başvuran ve çalışmanın hasta grubuna dahil edilme kriterlerini taşıyan ve NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvuran kontrol grubu dahil edilme kriterlerini taşıyan olgulara ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek gönüllü olan olgulardan ve/veya ailelerinden imzalı onam formu alınmıştır. Klinisyen ve katılımcılar tarafından ilgili formlar ve ölçekler doldurulduktan sonra katılımcılardan sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne 5 ml venöz kan alınıp santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiştir.

Bu çalışmada serum örnekleri kullanılacaktır. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Neuregulin-1, Neuregulin-2 ve Neuregulin-3 düzeyleri saptanmıştır.

3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.5.1. Kan Örneklerinin toplanması

Katılımcılardan jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri Nüve NF400 R marka santrifüj cihazında, dakikada 4000 devirde, 4 °C’de, 5 dakika boyunca santrifüj edilerek serum numunesi elde edilmiştir. Serum örnekleri pipet aracılığıyla eppendorf tüplerine aktarılmıştır. Eppendorf tüpleri Neuregulin-1, Neuregulin-2, Neuregulin-3 serum düzeylerinin çalışılacağı güne kadar Nüve NF290 marka dondurucuda -80 °C’de korunmuştur.

3.5.2. Laboratuvar Analizleri

Serum örneklerinde Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında Enzyme-Linked-İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Neuregulin-1, Neuregulin-2 ve Neuregulin-3 düzeyleri saptanmıştır.

Serum Neuregulin-1 Düzeyinin Ölçümü

Serum neuregulin-1 düzeyinin ölçümü için Elabscience Human Neuregulin-1 ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, China) kiti kullanıldı. İnsan neuregulin-1 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre neuregulin-1 sonuçları “pg/ml” olarak hesaplandı.

Serum Neuregulin-2 Düzeyinin Ölçümü

Serum neuregulin-2 düzeyinin ölçümü için SunRed Human Neuregulin-2 ELISA (SunRed Biotechnology Company, Shanghai, China) kiti kullanıldı. İnsan neuregulin-2 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre neuregulin-2 sonuçları “ng/ml” olarak hesaplandı.

Serum Neuregulin-3 Düzeyinin Ölçümü

Serum neuregulin-3 düzeyinin ölçümü için SunRed Human Neuregulin-3 ELISA (SunRed Biotechnology Company, Shanghai, China) kiti kullanıldı. İnsan neuregulin-3 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre neuregulin-3 sonuçları “pg/ml” olarak hesaplandı.

3.6. ETİK

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2022/3907 sayılı karar ile onay alınmıştır. Araştırmanın örnekleme dahil edilen tüm katılımcılara ve ebeveynlerine değerlendirme ölçekleri uygulanmadan ve kan alınmadan önce araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve hem katılımcılardan hem de ebeveynlerinden yazılı onam formları alınmıştır. Çalışmada kullanılan neuregulin-1, neuregulin-2, neuregulin-3 ELISA kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 221518041 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında gruplar normal dağılım gösterdiği için Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 101 DEHB'li ve 51 kontrol olmak üzere toplam 152 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. DEHB'li olguların %60,4'ü erkek ve %39,6'sı kız iken kontrol grubunda bulunanların %45,1'i erkek ve %54,9'u ise kızdır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($\chi^2=3,208$, $p=0,073$). DEHB grubunda bulunanların yaş ortalaması $11,1\pm 2,8$ (min=7-maks=17) yıl, kontrol grubunda bulunanların yaş ortalaması $11,8\pm 2,6$ (min=8-maks=16) yıl olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($z=1,763$, $p=0,078$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		Analiz		
	Sayı	%	Sayı	%	χ^2	p	
Cinsiyet	Erkek	61	60,4	23	45,1	3,208	0,073 ^a
	Kız	40	39,6	28	54,9		
Yaş	Ort±SS		Ort±SS		z	P	
	11,1±2,8		11,8±2,6		1,763	0,078 ^b	

n = Olgu Sayısı, % = Olgu Yüzdesi, Ort: Ortalama, SS = Standart Sapma

^aKi-kare analizi, ^bMann Whitney U testi uygulanmıştır

Gruplar arasında ağırlık ($z=0,615$, $p=0,538$), boy ($z=-0,510$, $p=0,610$) ve BMI ($z=1,782$, $p=0,075$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)	
	Ort±SS	Ort±SS	z	p
Ağırlık (kg)	46,9±24,5	44,7±15,2	0,615	0,538
Boy (cm)	148,1±17,5	146,4±19,6	-0,510	0,610
BMI (kg/m ²)	20,6±9,4	20,4±3,8	1,782	0,075

Mann Whitney U testi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunanların %76,2'si ilköğretime, %23,8'i ise liseye gitmektedir. Kontrol grubunda bulunan çocukların %64,7'si ilköğretime, %35,3'ü ise liseye gitmektedir. Gruplar arasında sınıf açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=2,254$, $p=0,13$)(Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Sınıflarının Karşılaştırılması

Sınıf	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
İlköğretim	77	76,2	33	64,7	2,254	0,13
Lise	24	23,8	18	35,3		

Kikare analizi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunanların annelerinin eğitim durumu incelendiğinde %2'si okuryazar değil, %34,7'si ilkokul mezunu, %20,8'i ortaokul mezunu, %24,8'i lise mezunu, %15,8'i üniversite mezunu ve %2'si ise yüksek lisans mezunu iken kontrol grubunda bulunanların %49'unun annesi ilkokul mezunu, %21,6'sının ortaokul mezunu, %19,6'sının lise mezunu ve %9,8'inin ise üniversite mezunudur. Gruplar arasında anne eğitim durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($\chi^2=4,161$, $p=0,521$).

DEHB grubunda bulunanların babalarının eğitim durumu incelendiğinde %23,8'i ilkokul mezunu, %23,8'i ortaokul mezunu, %28,7'si lise mezunu, %17,8'i üniversite mezunu ve %5,9'u ise yüksek lisans mezunu iken kontrol grubunda bulunanların %31,4'ünün babası ilkokul mezunu, %25,5'inin ortaokul mezunu, %21,6'sının lise mezunu, %17,6'sının üniversite mezunu ve %3,9'unun ise yüksek lisans mezunudur. Gruplar arasında baba eğitim durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($\chi^2=1,708$, $p=0,789$)(Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Anne ve Baba Eğitim Durumlarının Karşılaştırılması

Eğitim Durumu	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		χ^2	p	
	Sayı	%	Sayı	%			
Anne	Okur yazar değil	2	2	0	4,161	0,521	
	İlkokul	35	34,7	25			49,0
	Ortaokul	21	20,8	11			21,6
	Lise	25	24,8	10			19,6

Baba	Üniversite	16	15,8	5	9,8	1,708	0,789
	Yüksek lisans	2	2	0	0		
	Okur yazar değil	0	0	0	0		
	İlkokul	24	23,8	16	31,4		
	Ortaokul	24	23,8	13	25,5		
	Lise	29	28,7	11	21,6		
	Üniversite	18	17,8	9	17,6		
	Yüksek lisans	6	5,9	2	3,9		

Kikare analizi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunanların %1'inin düzenli geliri yok iken %11,9'unun geliri 5.000 TL altı, %51,5'inin 5.000-10.000 TL arası ve %35,6'sının ise 10.000 TL üzeridir. Kontrol grubunda bulunanların %5,9'unun düzenli geliri yok iken %5,9'unun geliri 5.000 TL altı, %58,8'inin 5.000-10.000 TL arası ve %29,4'ünün ise 10.000 TL üzeridir. Gruplar arasında ekonomik durum açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($\chi^2=4,669$, $p=0,177$)(Tablo 5).

Tablo 5. Grupların Ekonomik Durumlarının Karşılaştırılması

Ekonomik durum	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Düzenli gelir yok	1	1	3	5,9	4,669	0,177
<5.000 TL	12	11,9	3	5,9		
5.000-10.000 TL	52	51,5	30	58,8		
>10.000 TL	36	35,6	15	29,4		

Kikare analizi uygulanmıştır

Gruplar arasında kardeş sayısı ($z=1,432$, $p=0,152$) ve kaçınıcı çocuk olduğu ($z=-0,547$, $p=0,584$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Kardeş Sayısı ve Kaçınıcı Çocuk Olduklarının Karşılaştırılması

	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		z	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Kardeş sayısı	2,5±,9	2,8±1,0	1,432	0,152		
Kaçınıcı çocuk	2,0±,9	1,9±1,0	-0,547	0,584		

Mann Whitney U testi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunanların %21,8'inin, kontrol grubunda bulunanların ise %15,7'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık var iken aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($\chi^2=0,795$, $p=0,373$)(Tablo7).

Tablo 7. Grupların Ailede Psikiyatrik Hastalık Varlıklarının Karşılaştırılması

	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü						
Var	22	21,8	8	15,7	0,795	0,373
Yok	79	78,2	43	84,3		

Kikare analizi uygulanmıştır

Grupların Hollingshead-Redich Ölçeği incelendiğinde DEHB grubunun %5,9'u Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda anne-baba, %20,8'i Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba, %37,6'sı Memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba, %16,8'i Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba ve %18,8'i Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilköğretim düzeyinde eğitilmiş anne-baba şeklindedir. Kontrol grubunda bulunanların %3,9'u Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda anne-baba, %17,6'sı Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba, %23,5'i Memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba, %29,4'ü Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba ve %25,5'i Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilköğretim düzeyinde eğitilmiş anne-baba şeklindedir. Gruplar arasında Hollingshead-Redich Ölçeği açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($\chi^2=5,744$ $p=0,219$)(Tablo 8).

Tablo 8. Grupların Hollingshead-Redich Ölçeğinin karşılaştırılması

	DEHB (n=101)		Kontrol (n=51)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda anne-baba	6	5,9	2	3,9	5,744	0,219
Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba	21	20,8	9	17,6		
Memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba	38	37,6	12	23,5		
Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba	17	16,8	15	29,4		

Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilkokul düzeyinde eğitilmiş anne-baba	19	18,8	13	25,5
---	----	------	----	------

Kikare analizi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunan çocukların T-DSM-IV-Ö Ebeveyn formu DE ($z=-9,817$, $p<0,001$), HA/D ($z=-8,187$, $p<0,001$), KOKG ($z=-4,146$, $p<0,001$) ve DB ($z=-3,216$, $p=0,001$) puanı kontrol grubunda bulunanların puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 9. DEHB ve Kontrol Gruplarında T-DSM-IV-Ö Ebeveyn Puanlarının Karşılaştırılması

	DEHB (n=101)	Kontrol (n=51)	z	p
	Ort±SS	Ort±SS		
DE	17,1±3,7	5,2±3,6	-9,817	<0,001
HA/D	14,4±6,6	3,9±3,9	-8,187	<0,001
KOKG	9,4±5,2	5,7±4,2	-4,146	<0,001
DB	1,9±2,2	0,9±1,6	-3,216	0,001

T-DSM-IV-Ö: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği; DE: Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği, HA/D: Hiperaktivite ve Dürtüsellik Alt Ölçeği, KOKG: Karşıt Olma-Karşı Gelme Alt Ölçeği, DB: Davranım Bozukluğu Alt Ölçeği

Mann Whitney U testi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunan çocukların ÇAAB puanı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($z=-4,260$, $p<0,001$). Gruplar arasında SAB ($t=0,422$, $p=0,674$), PB ($z=-0,188$, $p=0,851$), MDB ($z=-0,229$, $p=0,819$), YAB ($z=-0,020$, $p=0,984$), OKB ($z=1,078$, $p=0,281$), toplam anksiyete puanı ($t=1,014$, $p=0,312$) ve toplam içe atım puanı ($t=0,902$, $p=0,368$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 10. DEHB ve Kontrol Grupları Arasında ÇADÖ-Y Puanlarının Değerlendirilmesi

	DEHB (n=101)	Kontrol (n=51)	t	p
	Ort±SS	Ort±SS		
ÇSAB	10,2±5,6	9,7±5,9	t=0,422	0,674 ^a
ÇPB	6,4±5,1	6,4±5,5	z=-0,188	0,851 ^b
ÇMDB	9,6±6,0	9,2±5,7	z=-0,229	0,819 ^b
ÇAAB	6,0±3,9	3,2±2,9	z=-4,260	<0,001 ^b
ÇYAB	6,5±3,6	6,5±3,7	z=-0,020	0,984 ^b

ÇOKB	4,6±3,5	5,0±3,1	z=1,078	0,281 ^b
ÇTA	33,6±16,5	30,8±16,0	t=1,014	0,312 ^a
ÇTİA	43,2±20,9	40,0±20,7	t=0,902	0,368 ^a

ÇADÖ-Y: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; AAB: Ayrılık Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, PB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, MDB: Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği, OKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği

^aStudent t testi, ^bMann Whitney U testi uygulanmıştır

DEHB grubunda bulunanların NRG 1 ($z=-3,881$, $p<0,001$) ve NRG 3 ($z=-2,977$, $p=0,003$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında NRG 2 açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($z=1,266$, $p=0,205$)(Tablo 11).

Tablo 11. DEHB ve Kontrol Gruplarında Serum NRG Düzeylerinin Karşılaştırılması

	DEHB (n=101)	Kontrol (n=51)	z	p
	Ort±SS	Ort±SS		
NRG-1	472,1±271,0	299,4±189,0	-3,881	<0,001
NRG-2	15,0±10,1	14,8±7,2	1,266	0,205
NRG-3	1137,3±434,2	939,0±347,0	-2,977	0,003

Mann Whitney U testi uygulanmıştır

DEHB grubunda SAB puanı ile PB ($p<0,001$, $rs=0,683$), MDB ($p<0,001$, $rs=0,582$), AAB ($p=0,003$, $rs=0,294$), YAB ($p<0,001$, $rs=0,698$), OKB ($p<0,001$, $rs=0,458$), toplam anksiyete puanı ($p<0,001$, $rs=0,863$), toplam içe atım puanı ($p<0,001$, $rs=0,839$), KOKG ($p=0,041$, $rs=0,203$) ve yaş ($p=0,03$, $rs=0,216$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. PB puanı ile MDB ($p<0,001$, $rs=0,658$), AAB ($p=0,018$, $rs=0,236$), YAB ($p<0,001$, $rs=0,674$), OKB ($p<0,001$, $rs=0,532$), toplam anksiyete puanı ($p<0,001$, $rs=0,856$), toplam içe atım puanı ($p<0,001$, $rs=0,867$) ve yaş ($p=0,003$, $rs=0,288$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. MDB puanı ile YAB ($p<0,001$, $rs=0,671$), OKB ($p<0,001$, $rs=0,580$), toplam anksiyete puanı ($p<0,001$, $rs=0,686$), toplam içe atım puanı ($p<0,001$, $rs=0,813$), yaş ($p<0,001$, $rs=0,533$) ve BMI ($p=0,026$, $rs=0,221$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. AAB puanı ile YAB ($p=0,005$, $rs=0,275$), toplam anksiyete puanı ($p<0,001$, $rs=0,441$), toplam içe atım puanı ($p<0,001$, $rs=0,350$), HA/D ($p=0,027$, $rs=0,220$) arasında pozitif yönde; AAB ile yaş ($p<0,001$, $rs=-0,419$) ve BMI ($p=0,029$, $rs=-0,217$) arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki vardır. YAB puanı ile OKB ($p<0,001$, $rs=0,636$), toplam anksiyete puanı ($p<0,001$, $rs=0,865$), toplam içe atım puanı

($p < 0,001, rs = 0,874$), DE ($p = 0,005, rs = 0,279$), HA/D ($p < 0,001, rs = 0,241$), yaş ($p = 0,002, rs = 0,311$) ve BMI ($p = 0,03, rs = 0,216$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. OKB puanı ile toplam anksiyete puanı ($p < 0,001, rs = 0,684$), toplam içe atım puanı ($p < 0,001, rs = 0,697$), yaş ($p = 0,001, rs = 0,317$) ve BMI ($p = 0,004, rs = 0,286$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Toplam anksiyete puanı ile toplam içe atım puanı ($p < 0,001, rs = 0,978$) ve yaş ($p = 0,021, rs = 0,230$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır. Toplam içe atım puanı ile KOKG ($p = 0,04, rs = 0,205$), yaş ($p = 0,001, rs = 0,332$) ve BMI ($p = 0,038, rs = 0,206$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir. DE ile HA/D ($p < 0,001, rs = 0,406$) ve KOKG ($p = 0,001, rs = 0,323$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. HA/D puanı ile KOKG ($p < 0,001, rs = 0,544$) ve DB puanı ($p < 0,001, rs = 0,433$) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. KOKG puanı ile DB ($p < 0,001, rs = 0,690$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12. DEHB Grubunda ÇADÖ-y ve T-DSM-IV-Ö Puanlarının Korelasyonu

	ÇSAB	ÇPB	ÇMDB	ÇAAB	ÇYAB	ÇOKB	ÇTA	ÇTİA	DE	HA/D	KOKG	DB
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
ÇPB	,683**											
ÇMDB	,582**	,658**										
ÇAAB	,294**	,236*	,052									
ÇYAB	,698**	,674**	,671**	,275**								
ÇOKB	,458**	,532**	,580**	,091	,636**							
ÇTA	,863**	,856**	,686**	,441**	,865**	,684**						
ÇTİA	,839**	,867**	,813**	,350**	,874**	,697**	,978**					
DE	,119	,153	,152	,175	,279*	-,054	,184	,192				
HA/D	,120	,010	,109	,220*	,241*	,046	,163	,160	,406**			
KOKG	,203*	,116	,155	,172	,192	,022	,193	,205*	,323**	,544**		
DB	,021	,052	,106	,032	,105	-,027	,044	,078	,145	,433**	,690**	
Yaş	,216*	,288**	,533**	-,419**	,311**	,317**	,230*	,332**	,045	,026	,070	,054
BMI	,167	,148	,221*	-,217*	,216*	,286**	,179	,206*	-,070	,129	,152	-,009
Kardeş sayısı	,032	-,059	,121	,035	-,001	-,029	-,019	,026	,132	,177	,075	,089
Kaçıncı çocuk	,101	,065	,087	,135	,066	-,089	,055	,087	,165	,134	,023	,015

T-DSM-IV-Ö: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği; DE: Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği, HA/D: Hiperaktivite ve Dürtüsellik Alt Ölçeği, KOKG: Karşıt Olma-Karşı Gelme Alt Ölçeği, DB: Davranım Bozukluğu Alt Ölçeği; ÇADÖ-Y: Çocuklarda Ansiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş; YAB: Yaygın Ansiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, SAB: Sosyal Ansiyete Bozukluğu Alt Ölçeği; AAB: Aynılık Ansiyete Bozukluğu Alt Ölçeği, PB: Panik Bozukluk Alt Ölçeği, MDB:Major Depresif Bozukluk Alt Ölçeği, OKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk Alt Ölçeği, TA: Toplam Ansiyete, TİA: Toplam İç Atım

*p<0,05, ** p<0,01

NRG-1 Serum Düzeyi ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn HA/D ($p<0,033,rs=0,212$) alt ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Serum NRG-3 düzeyi ile BMI ($p=0,013,rs=-0,245$) arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Serum NRG Düzeylerinin T-DSM-IV-Ö Ebeveyn, ÇADÖ-Y Toplam Puan ve Alt Ölçekleriyle Olan İlişkinin Araştırılması

Değişkenler	NRG-1		NRG-2		NRG-3	
	r	p	r	p	r	p
T-DSM-IV-Ö Ebeveyn						
DE	,166	,096	-,030	,766	,140	,163
HA/D	,212	,033*	-,147	,142	,014	,892
KOKG	,100	,320	-,095	,345	,020	,843
DB	,149	,138	-,020	,839	,027	,790
ÇADÖ-Y Çocuk						
ÇSAB	-,010	,919	-,024	,815	-,117	,243
ÇPB	,153	,126	,065	,519	-,062	,537
ÇMDB	,017	,866	,131	,192	,060	,552
ÇAAB	,027	,790	-,026	,796	,031	,758
ÇYAB	-,049	,629	-,007	,943	-,102	,309
ÇOKB	-,035	,726	-,027	,788	-,029	,775
ÇADÖ-Y Toplam anksiyete	,026	,795	,003	,979	-,092	,360
ÇADÖ-Y Toplam içe atım	,029	,773	,040	,693	-,054	,593
Sosyodemografik ve Antropometrik						
Yaş	,043	,670	,107	,288	,034	,739
BMI	,014	,891	-,160	,110	-,245	,013*

Kardeş sayısı	,081	,420	,020	,843	,077	,442
Kaçıncı çocuk	,116	,150	,140	,163	,109	,277

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

*p<0,05, ** p<0,01

Serum NRG-2 düzeyi ile serum NRG-3 (p=0,000, rs=,618) düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. (Tablo 14).

Tablo 14. Serum NRG Düzeylerinin İlişkisinin Araştırılması

Değişkenler	NRG-1		NRG-2	
	r	p	r	p
NRG-2	,143	,155		
NRG-3	,083	,408	,618	,000**

** p<0,01

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 8-18 yaş arası 101 DEHB tanılı çocuk ve ergen ile kontrol grubu olarak 51 çocuk ve ergenin periferik dolaşımdaki NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 düzeyleri açısından karşılaştırılması ve DEHB'li bireylerde bu biyokimyasal değişkenlerin düzeylerinin DEHB belirti şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında DEHB'li bireylerde serum NRG-1 ve NRG-3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken gruplar arasında serum NRG-2 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim bilgilerimize göre araştırmamız, literatürde DEHB'li bireylerde serum NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda DEHB grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında DEHB grubunda periferik dolaşımdaki NRG-1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Literatürde NRG-1 plazma düzeyleri ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar olmakla birlikte plazma NRG-1 düzeyi ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

NRG-1'in beyin, özellikle beyaz madde, gelişiminde kritik rollerinin olması ve nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm spektrum bozukluğu başta olmak üzere şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ve bazı nörolojik hastalıklardaki bilişsel yıkımla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, DEHB ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

2018 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada herhangi bir farmakolojik tedavi almayan 32 OSB'li çocuk ve 32 sağlıklı kontrol serum NRG-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada OSB grubunda serum NRG-1 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış ve NRG-1'in OSB patogenezinde olası bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Esnafoglu, 2018). Ikawa ve ark. tarafından OSB'li hayvan modellerinde (*BTBR: The Black and Tan Brachyury*) yapılan bir çalışmada mikrogliyal NRG ekspresyonu, BTBR farelerde ve sosyal olarak izole edilmiş farelerde önemli ölçüde artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada, farelerin mikrogliyalarındaki NRG ekspresyonu ile periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC'ler) arasında pozitif bir

korelasyon saptanmıştır. Bu durum, insan PBMC'lerindeki NRG ekspresyonunun insan beynindeki mikroglia kaynaklı NRG ekspresyonunu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ayrıca, bulguları klinik uygulamada test etmek için, OSB'li hastaların klinik olarak mevcut PBMC'lerde NRG-1 tip III ekspresyon seviyelerine bakılmış olup, NRG-1 düzeylerinin OSB'li çocuklarda sosyal etkileşimdeki bozukluklarla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, immün hücre kaynaklı NRG'lerin OSB gibi nörogelişimsel psikiyatrik bozuklukların patobiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Ikawa vd., 2017). Abbasy ve arkadaşları ise 1540 OSB hastası (IQ>70) ve 1490 kontrol ile yaptıkları çalışmada NRG-1 geninin tip I, II ve III mRNA plazma düzeyleri ve yürütücü işlevlerin üç alanı (çalışma belleği, tepki engelleme ve uyanıklık) incelenmiştir. OSB grubunda her üç tipin de önemli ölçüde azaldığı ve yürütücü işlevlerdeki eksikliklerin çoğunlukla tip I ve III'ün mRNA seviyesinin azalmış ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar yazarlar tarafından NRG-1 mRNA düzeylerinin yürütücü işlev mekanizmalarına ışık tutabileceği ve belirli yürütücü işlevleri geliştirmek için tedavi hedefi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Abbasy vd., 2018). Çalışmamızda da DEHB grubunda yüksek NRG-1 düzeyleri saptanmış olup DEHB ve OSB'nin nörogelişimsel birer bozukluk olması ve sıklıkla OSB'ye DEHB'nin eşlik etmesi, her iki bozukluğun yüksek düzeyde kalıtsallık taşıması ve bozukluğa katkıda bulunan genetik faktörlerin ~% 50-70'i her iki hastalık için örtüşüyor olması (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium vd., 2013; Lichtenstein vd., 2010) gibi veriler göz önüne alındığında farklılaşmış serum NRG-1 düzeyleri bize her iki bozukluğun patofizyolojisinde de NRG-1'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bulgular NRG-1'in PFC'de hem uyarıcı hem de inhibe edici nöronlarda eksprese edildiğini göstermektedir (Saunders vd., 2018). Yapılan çalışmalarda DEHB ve diğer nörogelişimsel bozukluklarda görülebilen istenmeyen hareketler ve dürtüsellik, kortikal disinhibisyon sonucu istenmeyen eylemlerin engellenememesiyle ilişkilendirilmiştir (Mink, 2001). Yapılan bir çalışmada kortikal inbisyon ile DEHB'de hiperaktivite/dürtüsellik (dikkatsizlik değil) semptom şiddeti arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Gilbert vd., 2004). Başka bir

çalışmada da DEHB’de bozulmuş kortikal inhibisyonun metilfenidat tedavisi ile anlamlı ölçüde düzeldiği gösterilmiştir (Moll vd., 2000). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarındaki NRG-1 aşırı ekspresyonun taklit etmek için laboratuvar ortamında GABAerjik ara nöronlarında aşırı NRG-1 ekspresyonu içeren fareler üretilmiştir (gtoNrg1 fare). Bu farelerde hücresel, sinaptik ve sinir ağı seviyelerinde kortikal disinhibisyon ve davranışsal eksiklikler gözlemlenmiş olup bu disinhibisyonun ve davranışsal eksikliklerin yetişkinlikte NRG-1 ifadesinin normale dönmesiyle ortadan kalktığı gösterilmiştir (Y.-Y. Wang vd., 2021). Bizim çalışmamızda DEHB grubunda serum NRG-1 seviyeleri yüksek olarak saptanmış olup HA/D puanları ile pozitif anlamlı korelasyon göstermiştir. Daha önce periferik NRG düzeylerinin beyindeki NRG düzeylerini yansıtabileceğini gösteren bir hayvan çalışmasından (Abbasy vd., 2018) yola çıkarak, çalışmamızda saptadığımız yüksek serum NRG-1 seviyelerinin, beyindeki NRG-1 aşırı ekspresyonunu dolayısıyla bozulmuş kortikal inhibisyonu projekte edebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hayvan deneylerinde yetişkinlik döneminde NRG-1 ekspresyonu ile birlikte kortikal inhibisyonunda normale dönmesi DEHB’nin sıklıkla yetişkinlikte azalan HA/D klinik seyri ile de uyumlu görünmektedir.

Literatürde şizofreni ve NRG-1 arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar NRG-1’in beyindeki işlevlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Her ne kadar şizofreni ve DEHB iki ayrı hastalık olsa da, yetişkin şizofrenili bireylerin yaygın olarak çocukluk dönemlerinde DEHB semptomlarına sahip olması (Niemi vd., 2003), DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde şizofreni riskinin normal popülasyona göre 4.3 kat artmış olması (Dalsgaard vd., 2014), çocuklukta DEHB tanısı konmasının yetişkinlikte şizofreni öngörücülerinden olması ve her iki hastalıkta da bazı ortak çevresel ve genetik mekanizmaların rol oynuyor olması (Pallanti ve Salerno, 2015) gözönüne alındığında NRG-1 ve şizofreni ile ilişkili çalışmalar, aynı zamanda NRG-1 ve DEHB ilişkisi açısından da önemli olabilir. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalar bu bireylerin beyinlerinde artmış NRG-1 tip I ve IV, artmış NRG-1 protein ve artmış NRG-1 sinyallemesinin olduğunu göstermektedir (Chong vd., 2008; Hashimoto vd., 2004; Law vd., 2006). Hayvan çalışmalarında ise NRG-1’e maruz bırakılan neonatal

farelerde şizofreni benzeri belirtilerin gözlemlendiği gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak farelerde NRG-1 aşırı ekspresyonunun yine şizofreni benzeri belirtilere yol açtığı belirtilmiştir (Kato vd., 2010; Luo vd., 2014). Yapılan çalışmalarda NRG-1 tip III'ün aşırı ekspresyonunun bozulmuş Ön Uyarın Aracılı İnhibisyona (ÖUAI) neden olduğu gösterilmiştir (Deakin vd., 2012; Yin vd., 2013). ÖUAI'da bozulma şizofreniye özgü bir bulgu değildir ve yapılan bir çok çalışmada DEHB, Tourette Sendromu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Bipolar Mani ve Otizm gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda ÖUAI'nin bozulduğu gösterilmiştir (W. Perry vd., 2001; William Perry vd., 2007; Swerdlow vd., 1993, 2001). ÖUAI inhibe edici bir beyin sürecidir ve inhibe edici süreçlerdeki eksikliğin, DEHB'deki temel işlev bozukluğu olduğu öne sürülmektedir. DEHB semptomlarının ortaya çıkmasında rol alan kortiko-stiratal devrelerdeki düzensizliğin ÖUAI'nin bozulmasında da katkısı olduğu düşünülmektedir (R.A. Barkley, 1997; Joseph Biederman, 2005). Literatür incelendiğinde DEHB'li bireylerde ÖUAI ile ilişkili yapılan çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar DEHB'de ÖUAI'de bozulmalar olduğunu gösterirken (F. X. Castellanos vd., 1996; Hawk vd., 2003; Ornitz vd., 1992, 1999) bazı çalışmalarda DEHB ve kontrol grubu arasında ÖUAI arasında farklılık saptanmamıştır (Feifel vd., 2009; Hawk vd., 2003). Çalışmamızda saptadığımız yüksek NRG-1 düzeyleri ve bu anlamlı yüksekliğin HA/D puanlarıyla pozitif korele olması bize, tıpkı şizofrenili bireylerde aşırı NRG-1 ekspresyonunun ÖUAI gibi inhibitör süreçlerde bozulmaya yol açtığı gibi DEHB'li bireylerde de inhibitör süreçlerdeki bozukluğun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) çalışmalarında gösterilen beyaz madde değişiklikleri, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi majör psikiyatrik bozukluklarda sık görülen bir nörobiyolojik anormalliktir (M. Chang vd., 2018; Skudlarski vd., 2013) Anormal beyaz madde aynı zamanda bu hastalıklarda klinik semptomlar ve bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (de Groot vd., 2000; Fields, 2008). DEHB'li çocuklarla yapılan difüzyon MRG çalışmalarının meta-analizleri, DEHB'li bireylerde de yaygın olarak beyaz madde bütünlüğünde değişikliklerin özellikle en tutarlı şekilde sağ ön korona radiata, sağ forseps minör, bilateral iç kapsül ve sol serebellumda olduğunu

göstermiştir (L. Chen vd., 2016; van Ewijk vd., 2012). DEHB'li bireylerde yapılan DTI çalışmalarında bu kişilerde beyaz madde hacminde azalma olduğu ve psikostimulan tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir (F. Xavier Castellanos ve Tannock, 2002). Yakın zamanlı bir sistematik incelemede atipik beyaz madde mikro yapısının DEHB'nin temel bir nörobiyolojik özelliği olduğu ifade edilmiştir (Connaughton vd., 2022). Güncel literatürdeki mevcut insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular NRG-1'in sıklıkla beyaz maddede yoğunlaştığını, beyaz madde myelinasyonunda önemli bir rol oynadığını ve beyaz madde yapısını etkilediğini göstermiştir (Bousman vd., 2018; Andrew M. McIntosh vd., 2009). 2021 yılında Duan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NRG-1 ile ilişkili beyaz madde farklılıkları ve bunların klinik semptomlar ve bilişsel işlevlerle ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada difüzyon tensör görüntülemesi yapılan 1051 katılımcının (318 sağlıklı kontrol ve 733 majör psikiyatrik bozukluğu olan hasta: 254 şizofreni, 212 bipolar bozukluk ve 267 majör depresif bozukluk hastası) beyaz maddesi incelenmiş ve 331 katılımcının plazma NRG-1 düzeyleri, klinik semptomları ve bilişsel işlevleri ve bunlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Majör psikiyatrik hastalık grubunda kontrol grubuna göre NRG-1 serum seviyelerinde anlamlı düşüklük gözlemlenmiş olup NRG-1 ilişkili beyaz madde anormallikleri ile depresyon ve anksiyete puanları ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak bu çalışmada majör psikiyatrik hastalık grubundaki katılımcıların bir çoğunun NRG-1 düzeylerini etkileyebilecek bir psikotrop ilaç kullanıyor olmaları ve hastaların NRG-1 düzeylerini etkileyebilecek sigara içme durumunun bilinmiyor oluşu gibi sınırlılıklar mevcuttur (Duan vd., 2021). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise, daha önce ilaç almamış ilk epizod şizofreni hastalarında ve kronik şizofrenisi olan hastalarda serum NRG-1 düzeylerinde düşüş olduğu ancak bu düşüşün bipolar bozukluk I, bipolar bozukluk II ve majör depresif bozuklukta görülmediği gösterilmiştir (R. Wang vd., 2015). Çalışmamızda DEHB grubunda saptadığımız yüksek serum NRG-1 düzeylerinin beyaz maddedeki farklılaşmış NRG-1 düzeylerini yansıttığı olabileceğini düşünmekteyiz ancak bu ilişkinin netleştirilmesi için serum NRG-1 düzeylerinin ve DTI verilerinin birlikte değerlendirildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

NRG-1-ErbB sinyallemedeki kusurlar, oligodendrosit gelişiminde değişikliklere ve anormal miyelinasiona neden olarak beyaz maddede değişikliklere neden olabileceğinden daha önce bahsedilmiştir. Bu farklılıkların prefrontal korteks ile korpus kallosumu genu, uncinata fasikül, inferior fronto-oksipital fasikül gibi diğer beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları değiştirerek psikiyatrik bozukluklarda rol oynuyor olabileceği tahmin edilmektedir (A. M. McIntosh vd., 2008). Birçok genetik çalışmada ve hayvan modellerinde majör psikiyatrik bozukluklarda NRG-1-ErbB sinyal yolağında farklılaşma saptanmıştır (Mostaid vd., 2017; Stefansson vd., 2002). Yine literatürde artan sayıda çalışma bu yolağın glutamaterjik, GABAerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Buonanno, 2010). Bu sinyal yolunun ayrıca şizofreninin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ve antipsikotik ilaç tedavilerinin etkisini değerlendirmede faydalı olabileceği bildirilmiştir (D. A. Lewis ve Gonzalez-Burgos, 2006). 2022 yılında yapılan güncel bir çalışmada başlangıçta kontrol grubuna göre daha düşük plazma NRG-1β1 seviyeleri saptanan şizofreni hastalarında, antipsikotik tedaviyi takiben, tedaviye yanıt veren grupta NRG-1β1 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı, tedaviye yanıt vermeyenlerde böyle bir etkinin görülmediği saptanmıştır. Dolayısıyla NRG-1β1'in tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir (H. Yang vd., 2022). Bazı postmortem çalışmalar NRG-1 ve ErbB'nin gen ve protein ekspresyonlarının şizofrenili bireylerde özellikle prefrontal bölgede disregüle olduğunu göstermiştir (Corfas vd., 2004; Hashimoto vd., 2004). Ayrıca şizofreni ve unipolar depresyonu olan bireylerde prefrontal korteks NRG-1 sinyallemede bozulmalar olduğuna dair immunohistokimyasal kanıtlar da mevcuttur (Bertram vd., 2007).

Nörogelişimsel psikiyatrik bozukluklar, gelişimsel dönemde ortaya çıkar. Bu dönemde sinaptik yeniden modelleme artar. Yerel devre nöronlarının koordineli aktivitesi, kortekste ritmik nöral aktivite modellerinin üretilmesinde çok önemli bir rol oynar. Özellikle Fast-spiking parvalbumin pozitif (PV+) sepet hücrelerinin gama salınımları çalışma belleği ve dikkat gibi nörogelişimsel bozukluklarda bozulmuş yüksek beyin fonksiyonlarıyla ilişkilidir (Buzsáki ve Wang, 2012). Yapılan çalışmalar PFC'de plastisiteyi yeniden etkinleştirmek için NRG-1 sinyalini manipüle etmenin potansiyel etkinliğini desteklemektedir (Batista-Brito vd., 2017; Fu vd., 2015; Gu vd., 2016). Bu çalışmalar NRG-1-ErbB4 sinyalinin, dikkat

ve çalışma belleği gibi yürütücü işlevlerin performansı için kritik olan sinyal algılama, gürültü filtreleme, bilgi kodlama ve ritmik beyin aktivitesini düzenlediğini göstermektedir. Her ne kadar halihazırda bu konuyla ilgili prelinik çalışmalar bulunmasa da teorik olarak mevcut bulgular NRG-1 ve ErbB4'ün bazı nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili bilişsel ve yürütücü işlev eksikliklerini iyileştirmede gen tedavisi için umut verici hedefler olabileceğini öne sürüyor gibi görünmektedir (Shi ve Bergson, 2020). Çalışmamızda saptadığımız yüksek serum NRG-1 düzeylerinin HA/D alt ölçek puanlarıyla pozitif korelasyon göstermesi bize serum NRG-1 düzeylerindeki artışın NRG-1/ErbB4 sinyal yolağındaki farklılaşmanın dolayısıyla yürütücü işlevlerdeki bozulmanın göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda nöropsikolojik testlerden yararlanılması serum NRG-1 düzeyleri ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmamız literatürde DEHB ve NRG-1 ilişkisini inceleyen ilk çalışma olup kontrol grubuna kıyasla DEHB grubunda serum NRG-1 düzeyleri yüksek çıkmıştır. NRG düzeylerindeki bu yükseklik aynı zamanda T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu HA/D alt ölçeği ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler ışığında NRG-1 erken kortikal gelişimde, beyaz madde yapılımasında, nöroplastisitede, bilgi işleme, dikkat, çalışma belleği ve bilişsel esneklik gibi yüksek beyin fonksiyonlarında çok önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca NRG-1 seviyelerindeki farklılıkların nörogelişimsel başka bir bozukluk olan OSB ve şizofreni dahil birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkisine dair artan kanıtların olması bize benzer mekanizmaların DEHB'de de benzer bozulmalara yol açarak DEHB oluşumunda katkısının olabileceğini düşündürmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda sadece NRG-1'in serum seviyesinin değil aynı zamanda NRG-1 alt tiplerinin serum düzeylerinin, NRG-1'in ve alt tiplerinin mRNA ekspresyonlarının, DTI ile NRG ilişkili beyaz madde farklılıklarının birlikte incelenmesinin NRG-1'in DEHB etyopatogenezindeki rolünün daha geniş bir çerçevede açıklanmasına yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda kontrol ve DEHB grubu arasında serum NRG-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla

literatürde DEHB ve serum NRG-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Fetal beyinde bolca eksprese edilen NRG-1 aksine NRG-2 transkript seviyeleri doğumdan kısa bir süre sonra belirgin şekilde artar, bu da doğum sonrası ve yetişkin beyinde önemli işlevler olduğunu düşündürmektedir (Longart vd., 2004). Doğum sonrası ve yetişkin beyindeki belirgin ekspresyonuna rağmen, NRG-2'nin işlevi, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluklardaki potansiyel rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Bazı genetik çalışmalarda NRG-2'yi içeren üç geni kapsayan, 5q31 mikrodelsiyonları olan çocuklarda, çeşitli beyaz madde anormallikleri ve ciddi gelişimsel ve entelektüel gecikmeler olduğu saptanmıştır (Hosoki vd., 2012; Shimojima vd., 2011). Yine farklı genetik çalışmalarda NRG-2 lokusunu (5q23–33) kapsayan bölge şizofreni riski ile ilişkilendirilmiş (C. M. Lewis vd., 2003; Schwab vd., 1997; Sklar vd., 2004; Straub vd., 1997) ve çok kuşaklı geniş ailelerin genom çapında taramalarında DEHB ile genetik olarak bağlantılı olduğu saptanmıştır (Arcos-Burgos vd., 2004).

NRG-2, GABAerjik nöronlarda glutamaterjik iletimi modüle eder ve GluN2B içeren NMDA reseptörlerini selektif biçimde etkiler. Bu, şizofreninin hipoglutamaterjik teorisinin temelinde yer alan ketamin ve yardımcı agonist glisininin önerilen ana hedefidir ve NRG-2'nin psikiyatrik bozukluklarda yer alan beyin gelişimini ve nöronal devreleri düzenleyebileceğini düşündürmektedir (Vullhorst vd., 2015; Yan vd., 2018). NRG-2'nin psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisini aydınlatmaya yönelik yapılan sınırlı çalışmalardan birisi 2018 yılında Yan ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışma NRG-2'nin bazı psikiyatrik davranışlarla ilişkisini, dopamin dengesi ve glutamaterjik iletimdeki rolünü ortaya koymak için “*NRG-2 knock out (KO)*” farelerle yapılmıştır. Bu çalışmada NRG-2 KO farelerin, şizofrenideki dopamin dengesizliğine benzer biçimde dorsal striatumda daha yüksek ekstraselüler dopamin seviyelerine, mPFC'de ise daha düşük seviyelere sahip olduğu ayrıca hiperaktivite, prepulse inhibisyonunda eksiklikler, amfetamine karşı aşırı duyarlılık, antisosyal davranışlar, azalmış kaygı benzeri davranışlar sergiledikleri gösterilmiş ve bu bulguların NRG-2'nin psikiyatrik bozukluklarla ilgili davranışların modülasyonunda rolü olabileceğine işaret ettiği ifade edilmiştir (Yan vd., 2018). NRG-2 gen lokusunun şizofreni ve DEHB ile ilişkilendirilmesi, beyaz madde üzerindeki potansiyel etkileri ve özellikle NRG-2 KO hayvan modelleriyle

yapılan çalışmalarda mPFC'deki dopamin sistemin dengesi üzerindeki etkilerinin hiperaktivite ile ilişkili olması nedeniyle DEHB patogenezinde rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında serum NRG-2 düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasının bir sebebi periferik dolaşımdaki NRG-2 etkinliğinin doğum sonrası olduğu düşünüldüğünde NRG-2'nin DEHB gelişimine etkisi NRG-1 ve NRG-3'e göre daha minimal olabileceği düşünülebilir. Serum NRG-2 ile DEHB arasındaki ilişkiyi daha net biçimde ortaya koyabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda DEHB grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında periferik dolaşımdaki NRG-3 seviyeleri DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Literatürde NRG-3 plazma düzeyleri ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar olmakla birlikte bildiğimiz kadarıyla plazma NRG-3 seviyelerini DEHB'de inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

NRG-3, NRG-1 kadar fazla çalışılmış bir molekül olmasa da şizofrenideki olası rolünün gösterilmesinden sonra son 10 yılda yapılan çalışmalar artmıştır. NRG-3, diğer NRG'lere kıyasla ErbB4 için çok daha yüksek bir afiniteye sahiptir (Jones vd., 1999). Ekspresyonuna yönelik yapılan çalışmalarda NRG-3 diğer NRG'lerden farklı olarak neredeyse tamamen sinir sisteminde eksprese edildiği ve bu ekspresyon en belirgin olarak anterior singulat ve frontal kortekste olduğu gösterilmiştir. NRG'ler arasında beyin özgüllüğü en yüksek olan NRG-3'tür (Paterson vd., 2017). Farelerde yapılan çalışmalarda da, NRG-3, gelişmekte olan ve yetişkin merkezi sinir sistemi ile sınırlı olduğunu göstermiştir (Zhang vd., 1997). Son araştırmalar, NRG-1 gibi NRG-3'ün, kortikal hücre göçü ve modellemesinin düzenlenmesi yoluyla embriyonik serebral korteksin gelişiminde kritik roller oynadığını da göstermektedir (Anton vd., 2004).

Her ne kadar NRG-3'ün psikiyatrik hastalıkları ile ilişkisine yönelik literatür taramamızda DEHB ve serum NRG-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmasa da insan genetik çalışmaları, NRG-3'ü şizofreni ve DEHB için aday gen olarak göstermiştir (P.-L. Chen vd., 2009; Meier vd., 2013; Sonuga-Barke vd., 2008). Yine de

çalışmaların sıklıkla NRG-1'de olduğu gibi NRG-3'te de şizofreni patogenezini aydınlatmaya yönelik genetik çalışmalardan oluştuğunu görmekteyiz.

NRG-3'ün şizofreni hastalarında 10q22.3'teki NRG-3 lokusu ile ilişkilendirildiği ilk çalışma 2003 yılında Aşkenazi Yahudileri üzerinde yapılan 29 ailenin dahil edildiği şizofreni yatkınlık bölgeleri için 10-cm'lik otozomal genom çapında bir bağlantı tarama çalışmasıydı (Fallin vd., 2003). Ardından 2005 yılında yine aynı ekip tarafından, NRG-3 dahil 64 aday gen üzerinde yapılan bir çalışmada, gen içindeki SNP rs1080293'ün şizofreni ile ilişkisini bildirdi (Fallin vd., 2005). Sonrasında Çin'de yapılan çalışma NRG-3 geni ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceledi. Toplam 1345 katılımcının (270 ilişkisiz şizofreni hastası, 235 normal kontrol deneği ve 280 şizofreni probandı olan çekirdek aile) dahil edildiği çalışmada iki SNP (rs1937970 ve rs677221) ile şizofreni arasında önemli genotipik ve alel ilişkisi gösterildi. Bu çalışmalar NRG-3 geninin şizofreni için bir yatkınlık geni olduğunu desteklemektedir (Y.-C. Wang vd., 2008).

Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalara baktığımızda, Loos ve ark.'nın çalışması farelerde artan dürtüsellik, mPFC'de artan NRG-3 gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterdi. Bu çalışma bize bir anlamda prefrontal NRG-3'ün aşırı ekspresyonunun dürtüsellik üzerine etkilerinin ilk nedensel kanıtını sunmaktadır ve NRG-3'ün şizofreni ve DEHB'deki nörogelişimsel rolü hakkında yeni bilgiler sağlamaktadır (Loos vd., 2014). Kan beyin bariyerini aşan NRG-3 EGF alanına sahip sentetik bir peptid kullanan Paterson ve Law'un çalışması, erken doğum sonrası gelişim sırasında farelerin bu NRG-3-EGF peptidine aşırı maruz kalmasının, yetişkinlikte bozulmuş sosyal davranışla birleşen anksiyojenik benzeri bir fenotip ürettiğini gösterdi (Paterson ve Law, 2014). Hayes ve ark. tarafından NRG-3 geninin biyolojik işlevi hakkında fikir edinmek için yapılan bir çalışmada, NRG-3 KO fare modeli oluşturulmuş ve psikotik bozukluklarla ilgili nörodavranışsal fenotipler test edilmiştir. Araştırmacılar tarafından bu farelerde, yenilik kaynaklı hiperaktivite, akustik irkilme tepkisinin ön uyarı inhibisyonunda bozulma ve yetersiz korku koşullandırması saptanmıştır (Hayes vd., 2016). Hayvan modellerinin hiçbirisinin insanlarda gözlemlenen genetik çeşitliliğin etkilerini tam anlamıyla özetleyemeyeceği göz önünde bulundurulması gereken önemli bir noktadır ancak toplamda, bu modeller, NRG-3'ün psikiyatrik hastalığa

dahil olabilen önemli bir gen olduğunu destekleyen kanıtlara katkıda bulunmaktadır (Avramopoulos, 2018). Bizim çalışmamızda DEHB grubunda saptanan serum NRG-3 düzeylerinin yüksek olması yine NRG-3'ün diğer NRG'lere göre beyine daha spesifik olduğu düşünüldüğünde bu farklılık DEHB'yi daha iyi anlayabilmemiz için önemli olabilir. Ancak DEHB ile NRG-3 arasındaki ilişkiyi netleştirmek adına daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

101 DEHB'li olgu ve 51 kontrol grubu ile örneklemimizi oluşturduğumuz bu çalışma serum NRG düzeylerinin DEHB oluşum mekanizmasını anlamaya katkı sağlamakla birlikte bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmamızın sınırlılıkları arasında örneklem grubumuzun sadece üniversite hastanesine başvuran vakalardan oluşması, kontrol grubumuzun 51 kişiden oluşması ve hem hasta hem kontrol grubuna T-DSM-IV-Ö öğretmen formunun verilmemesi yer almaktadır. Plazma NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 düzeylerinin beyindeki düzeyleri ne ölçüde yansıttığı tam olarak net değildir. Ancak kandaki NRG-1 anormallikleri beyindeki patolojik süreçlerin kusursuz bir belirteci olmasa bile, birincil patofizyolojiye özgü farklı moleküler değişiklikleri temsil edebilirler. Dolayısıyla çalışmamızda NRG düzeylerinin sadece periferik dolaşımda incelenmesi başka bir sınırlılıktır. Ek olarak, sigara içmek NRG-1 seviyeleri ile ilişkili olabilir (Mostaid vd., 2017). Bu çalışmada sigara içmenin NRG-1 üzerindeki etkisi, DEHB'li olguların ve kontrol grubunun sigara içme durumu ile NRG-1 verileri arasındaki ilişki hakkında bilgi eksikliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Daha büyük örneklemle, Serum NRG düzeyleri ile birlikte genetik polimorfizm ve DTI çalışmalarının yapılması NRG değişiklikleri ile DEHB arasındaki karmaşık ilişkiyi açıklığa kavuşturmaya yardımcı olabilir.

Bununla birlikte hasta grubumuzun pür DEHB olgularını içermesi, katılımcıların olası serum NRG seviyelerini etkileyebilecek stimulan ve antipsikotik dahil herhangi bir psikofarmakolojik ajan kullanmıyor olmaları, herhangi bir kronik bedensel bir hastalığa sahip olmamaları, anksiyete ve depresyon gibi klinik değişkenlerin öz bildirim ölçeğiyle değerlendirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirilebilir. Ayrıca

çalışmamız literatürde NRG-1, NRG-2 ve NRG-3 serum düzeylerinin DEHB'li hastalarda araştırıldığı ilk çalışmadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DEHB grubunda kontrol grubuna göre serum NRG-1 ve NRG-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, serum NRG-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. NRG-1'in ve NRG-3'ün gen lokuslarının DEHB ve diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi ve beyin gelişimi, plastisite, nörotransmisyon modülasyonu, yürütücü işlevler, hiperaktivite davranışları gibi beyin üzerine yaygın etkileri olan etkileri göz önüne alındığında, çalışmamızın bulguları farklılaşmış serum NRG-1 ve NRG-3 düzeyleri ile DEHB arasında bir ilişki olduğuna işaret ediyor gibi görünmektedir. Bu ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi için DEHB ve NRG'ler arasındaki etiyolojik mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abbasy, S., Shahraki, F., Haghightafard, A., Qazvini, M. G., Rafiei, S. T., Noshadirad, E., ... Partovi, R. 2018. "Neuregulin1 types mRNA level changes in autism spectrum disorder, and is associated with deficit in executive functions". *EBioMedicine*, 37, 483-488.
- Akutagava-Martins, G. C., Salatino-Oliveira, A., Kieling, C. C., Rohde, L. A., Hutz, M. H. 2013. "Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions". *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(4), 435-445.
- American Academy of Pediatrics. 2011. "ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents". *PEDIATRICS*, 128(5), 1007-1022.
- American Psychiatric Association. 1980. "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-III)*". Washington DC: APA Press.

- American Psychiatric Association. 1987. "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised (DSM-III-R)*". Washington DC: APA Press.
- American Psychiatric Association. 2000. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed. Text Revision)".
- Amiri, A., Torabi Parizi, G., Kousha, M., Saadat, F., Modabbernia, M.-J., Najafi, K., Atrkar Roushan, Z. 2013. "Changes in plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD)". *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 47, 20-24.
- Anton, E. S., Ghashghaei, H. T., Weber, J. L., McCann, C., Fischer, T. M., Cheung, I. D., ... Lai, C. 2004. "Receptor tyrosine kinase ErbB4 modulates neuroblast migration and placement in the adult forebrain". *Nature Neuroscience*, 7(12), 1319-1328.
- Antshel, K. M., Zhang-James, Y., Faraone, S. V. 2013. "The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorder". *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(10), 1117-1128.
- Arcos-Burgos, M., Xavier Castellanos, F., Pineda, D., Lopera, F., David Palacio, J., Guillermo Palacio, L., ... Muenke, M. 2004. "Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: Linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11". *American Journal of Human Genetics*, 75(6), 998-1014.
- Arnsten, A. F. T., Pliszka, S. R. 2011. "Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders". *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2), 211-216.
- Asherson, P. 2020. "ADHD across the lifespan". *Medicine*, 48(11), 737-741.
- Avramopoulos, D. 2018. "Neuregulin 3 and its Roles in Schizophrenia Risk and Presentation". *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 177(2), 257-266.

- B, X., A, W., L, R.-M., JL, R., EJ, van R., GR, A., ... M, K. 2009. "Elucidating the genetic architecture of familial schizophrenia using rare copy number variant and linkage scans". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(39), 16746-16751.
- Bacanlı, A. 2015. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Genetik". *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics*, *1*(1), 7.
- Balciuniene, J., Feng, N., Iyadurai, K., Hirsch, B., Charnas, L., Bill, B. R., ... Selleck, S. B. 2007. "Recurrent 10q22-q23 deletions: a genomic disorder on 10q associated with cognitive and behavioral abnormalities". *American Journal of Human Genetics*, *80*(5), 938-947.
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., Coghill, D. 2010. "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview". *European Child & Adolescent Psychiatry*, *19*(3), 237-257.
- Barkley, R.A. 1997. "Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD". *Psychological Bulletin*, *121*(1), 65-94.
- Barkley, Russell A. 2006. "The Relevance of the Still Lectures to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Commentary". *Journal of Attention Disorders*, *10*(2), 137-140.
- Barkley, Russell A., Cunningham, C. E., Gordon, M., Faraone, S. V., Lewandowski, L., Murphy, K. R. 2006. "ADHD Symptoms vs. Impairment: Revisited". *The ADHD Report*, *14*(2), 1-9.
- Batista-Brito, R., Vinck, M., Ferguson, K. A., Chang, J. T., Laubender, D., Lur, G., ... Cardin, J. A. 2017. "Developmental Dysfunction of VIP Interneurons Impairs Cortical Circuits". *Neuron*, *95*(4), 884-895.e9.

- Baulida, J., Kraus, M. H., Alimandi, M., Di Fiore, P. P., Carpenter, G. 1996. "All ErbB receptors other than the epidermal growth factor receptor are endocytosis impaired". *The Journal of Biological Chemistry*, 271(9), 5251-5257.
- Bertram, I., Bernstein, H.-G., Lendeckel, U., Bukowska, A., Dobrowolny, H., Keilhoff, G., ... Bogerts, B. 2007. "Immunohistochemical evidence for impaired neuregulin-1 signaling in the prefrontal cortex in schizophrenia and in unipolar depression". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1096, 147-156.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V., Spencer, T. 1998. "Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence?". *Biological Psychiatry*, 44(4), 269-273.
- Biederman, Joseph. 2005. "Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview". *Biological Psychiatry*, 57(11), 1215-1220.
- Biederman, Joseph, Ball, S. W., Monuteaux, M. C., Mick, E., Spencer, T. J., McCREARY, M., ... Faraone, S. V. 2008. "New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(4), 426-434.
- Biederman, Joseph, Monuteaux, M., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T., Klein, K., ... Faraone, S. 2006. "Psychopathology in Females with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled, Five-Year Prospective Study". *Biological psychiatry*, 60, 1098-1105.
- Bilgiç, A., Toker, A., Işık, Ü., Kılınç, İ. 2017. "Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder". *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(3), 355-363.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., Scassellati, C. 2016. "Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies". *Molecular Psychiatry*, 21(7), 872-884.

- Bousman, C. A., Cropley, V., Klauser, P., Hess, J. L., Pereira, A., Idrizi, R., ... Pantelis, C. 2018. "Neuregulin-1 (NRG1) polymorphisms linked with psychosis transition are associated with enlarged lateral ventricles and white matter disruption in schizophrenia". *Psychological Medicine*, 48(5), 801-809.
- Bowton, E., Saunders, C., Erreger, K., Sakrikar, D., Matthies, H. J., Sen, N., ... Galli, A. 2010. "Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder". *Journal of Neuroscience*, 30(17), 6048-6057.
- Budagova, G. 2020. "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu". İçinde *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi* (C. 1, s. 285).
- Buonanno, A. 2010. "The neuregulin signaling pathway and schizophrenia: from genes to synapses and neural circuits". *Brain Research Bulletin*, 83(3-4), 122-131.
- Buzsáki, G., Wang, X.-J. 2012. "Mechanisms of gamma oscillations". *Annual Review of Neuroscience*, 35, 203-225.
- Cabral, M. D. I., Liu, S., Soares, N. 2020. "Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth". *Translational Pediatrics*, 9, 104-113.
- Calvo, M., Zhu, N., Grist, J., Ma, Z., Loeb, J. A., Bennett, D. L. H. 2011. "Following nerve injury neuregulin-1 drives microglial proliferation and neuropathic pain via the MEK/ERK pathway". *Glia*, 59(4), 554-568.
- Carteron, C., Ferrer-Montiel, A., Cabedo, H. 2006. "Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival". *Journal of Cell Science*, 119(5), 898-909.
- Castellanos, F. X., Fine, E. J., Kaysen, D., Marsh, W. L., Rapoport, J. L., Hallett, M. 1996. "Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results". *Biological Psychiatry*, 39(1), 33-41.

- Castellanos, F. Xavier, Tannock, R. 2002. "Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes". *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(8), 617-628.
- Castillo, M. F. R., Cohen, A., Edberg, D., Hoppensteadt, D., Fareed, J., Martin, B., Halaris, A. 2020. "Vascular endothelial growth factor in bipolar depression: A potential biomarker for diagnosis and treatment outcome prediction". *Psychiatry Research*, 284, 112781.
- Chadwick, D. J., Goode, J. A. (Ed.). 2008. "*Growth Factors and Psychiatric Disorders*".
- Chang, M., Womer, F. Y., Edmiston, E. K., Bai, C., Zhou, Q., Jiang, X., ... Wang, F. 2018. "Neurobiological Commonalities and Distinctions Among Three Major Psychiatric Diagnostic Categories: A Structural MRI Study". *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 65-74.
- Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., Almqvist, C., Kuja-Halkola, R., Sjölander, A., Larsson, H. 2014. "Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study". *International Journal of Epidemiology*, 43(6), 1815-1824.
- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., ... Gong, Q. 2016. "A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 838-847.
- Chen, P.-L., Avramopoulos, D., Lasseter, V. K., McGrath, J. A., Fallin, M. D., Liang, K.-Y., ... Valle, D. 2009. "Fine Mapping on Chromosome 10q22-q23 Implicates Neuregulin 3 in Schizophrenia". *The American Journal of Human Genetics*, 84(1), 21-34.
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., ... Asherson, P. 2008. "DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores:

- A sampling strategy for QTL linkage". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *147B*(8), 1450-1460.
- Chong, V. Z., Thompson, M., Beltaifa, S., Webster, M. J., Law, A. J., Weickert, C. S. 2008. "Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients". *Schizophrenia Research*, *100*(1-3), 270-280.
- Chorpita, B. F., Yim, L., Moffitt, C., Umemoto, L. A., Francis, S. E. 2000. "Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale". *Behaviour Research and Therapy*, *38*(8), 835-855.
- Connaughton, M., Whelan, R., O'Hanlon, E., McGrath, J. 2022. "White matter microstructure in children and adolescents with ADHD". *NeuroImage : Clinical*, *33*, 102957.
- Conners, C. K. 2015. "*Conners Continuous Performance Test 3rd edition™ (Conners CPT 3™), Conners Continuous Auditory Test of Attention (Conners CATATM) manual*". Canada: Multi-Health Systems Incorporated.
- Connor, D. F. 2002. "Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment". *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, *23*(1 Suppl), S1-9.
- Connor, D. F., Edwards, G., Fletcher, K. E., Baird, J., Barkley, R. A., Steingard, R. J. 2003. "Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*(2), 193-200.
- Corfas, G., Roy, K., Buxbaum, J. D. 2004. "Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia". *Nature Neuroscience*, *7*(6), 575-580.
- Corominas-Roso, M., Ramos-Quiroga, J. A., Ribases, M., Sanchez-Mora, C., Palomar, G., Valero, S., ... Casas, M. 2013. "Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder". *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(6), 1267-1275.

- Cortese, S. 2012. "The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know". *European Journal of Paediatric Neurology*, *16*(5), 422-433.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Martino, A., Milham, M. P., Castellanos, F. X. 2012. "Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies". *American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1038-1055.
- Costales, J., Kolevzon, A. 2016. "The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *63*, 207-222.
- Coşkun, M., Zoroğlu, S. 2016. "Phenomenology and Psychiatric Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder". *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, *21*(3), 187-196.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., ... International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IIBDGC). 2013. "Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs". *Nature Genetics*, *45*(9), 984-994.
- Curchack-Lichtin, J. T., Chacko, A., Halperin, J. M. 2014. "Changes in ADHD symptom endorsement: preschool to school age". *Journal of Abnormal Child Psychology*, *42*(6), 993-1004.
- Çengel Kültür, S. E. 2002. "*Alkol bağımlılığı olan babaların çocuklarında psikopatoloji*" (Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Tezi). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- D'Agati, E., Curatolo, P., Mazzone, L. 2019. "Comorbidity between ADHD and anxiety disorders across the lifespan". *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *23*(4), 238-244.
- Dalsgaard, S., Mortensen, P. B., Frydenberg, M., Maibing, C. M., Nordentoft, M., Thomsen, P. H. 2014. "Association between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in

- childhood and schizophrenia later in adulthood". *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 29(4), 259-263.
- Dang, R., Guo, Y., Cai, H., Yang, R., Liang, D., Lv, C., Jiang, P. 2016. "Effects of prolonged antipsychotic administration on neuregulin-1/ErbB signaling in rat prefrontal cortex and myocardium: implications for the therapeutic action and cardiac adverse effect". *The Journal of Toxicological Sciences*, 41(2), 303-309.
- Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Ghandour, R. M., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., Blumberg, S. J. 2018. "Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016". *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, Division 53, 47(2), 199-212.
- Daviss, W. B. 2008. "A Review of Co-Morbid Depression in Pediatric ADHD: Etiologies, Phenomenology, and Treatment". *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 565-571.
- de Groot, J. C., de Leeuw, F. E., Oudkerk, M., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M. M. 2000. "Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults". *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1071-1076.
- Deakin, I. H., Nissen, W., Law, A. J., Lane, T., Kanso, R., Schwab, M. H., ... Harrison, P. J. 2012. "Transgenic overexpression of the type I isoform of neuregulin 1 affects working memory and hippocampal oscillations but not long-term potentiation". *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 22(7), 1520-1529.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., ... Neale, B. M. 2019. "Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder". *Nature Genetics*, 51(1), 63-75.

- Díez, A., Cieza-Borrella, C., Suazo, V., González-Sarmiento, R., Papiol, S., Molina, V. 2014. "Cognitive outcome and gamma noise power unrelated to neuregulin 1 and 3 variation in schizophrenia". *Annals of General Psychiatry*, *13*, 18.
- D'Onofrio, B. M., Van Hulle, C. A., Waldman, I. D., Rodgers, J. L., Rathouz, P. J., Lahey, B. B. 2007. "Causal inferences regarding prenatal alcohol exposure and childhood externalizing problems". *Archives of General Psychiatry*, *64*(11), 1296-1304.
- Duan, J., Wei, Y., Womer, F. Y., Zhang, X., Chang, M., Zhu, Y., ... Wang, F. 2021. "Neurobiological substrates of major psychiatry disorders: transdiagnostic associations between white matter abnormalities, neuregulin 1 and clinical manifestation". *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *46*(5), E506-E515.
- DuPaul, G. J., Gormley, M. J., Laracy, S. D. 2013. "Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment". *Journal of Learning Disabilities*, *46*(1), 43-51.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., ... Belmaker, R. H. 1996. "Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking". *Nature Genetics*, *12*(1), 78-80.
- Elia, J., Gai, X., Xie, H. M., Perin, J. C., Geiger, E., Glessner, J. T., ... White, P. S. 2010. "Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes". *Molecular Psychiatry*, *15*(6), 637-646.
- Elia, Josephine, Glessner, J. T., Wang, K., Takahashi, N., Shtir, C. J., Hadley, D., ... Hakonarson, H. 2011. "Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder". *Nature Genetics*, *44*(1), 78-84.
- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., Bullmore, E. 2008. "Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis". *BMC Psychiatry*, *8*, 51.

- Epstein, J. N., Loren, R. E. A. 2013. "Changes in the definition of ADHD in DSM-5: Subtle but important". *Neuropsychiatry*, 3(5), 455-458.
- Ercan, E.S., Amado, S., Somer, O., Çıkoğlu, S. 2001. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları İin Bir Test Bataryası Geliřtirme abası". *ocuk ve Genlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 8(3), 132-144.
- Ercan, E.S., Polanczyk, G., Akyol Ardic, U., Yuce, D., Karacetın, G., Tufan, A. E., ... Yıldız, N. 2019. "The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T)". *Nordic Journal of Psychiatry*, 73(2), 132-140.
- Ercan, Eyüp Sabri, Bila, ., Uysal zaslan, T., Akyol Ardic, U. 2016. "Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates". *Child Psychiatry and Human Development*, 47(1), 35-42.
- Ernst, M., Moolchan, E. T., Robinson, M. L. 2001. "Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(6), 630-641.
- Erşan, E. E., Doğan, O., Doğan, S., Smer, H. 2004. "The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey". *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13(6), 354-361.
- Esnafoglu, E. 2018. "Levels of peripheral Neuregulin 1 are increased in non-medicated autism spectrum disorder patients". *Journal of Clinical Neuroscience*, 57, 43-45.
- Fallin, M. D., Lasseter, V. K., Avramopoulos, D., Nicodemus, K. K., Wolyniec, P. S., McGrath, J. A., ... Pulver, A. E. 2005. "Bipolar I Disorder and Schizophrenia: A 440-Single-Nucleotide Polymorphism Screen of 64 Candidate Genes among Ashkenazi Jewish Case-Parent Trios". *American Journal of Human Genetics*, 77(6), 918-936.

- Fallin, M. D., Lasseter, V. K., Wolynec, P. S., McGrath, J. A., Nestadt, G., Valle, D., ... Pulver, A. E. 2003. "Genomewide linkage scan for schizophrenia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 10q22". *American Journal of Human Genetics*, 73(3), 601-611.
- Falls, D. L. 2003. "Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies". *Experimental Cell Research*, 284(1), 14-30.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Mennin, D., Wozniak, J., Spencer, T. 1997. "Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype?". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(10), 1378-1387; discussion 1387-1390.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Madras, B. K., Zhang-James, Y., Biederman, J. 2014. "Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis". *Molecular Psychiatry*, 19(8), 880-889.
- Faraone, Stephen V., Mick, E. 2010. "Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder". *The Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 159-180.
- Faraone, S.V., Larsson, H. 2019. "Genetics of attention deficit hyperactivity disorder". *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575.
- Feifel, D., Minassian, A., Perry, W. 2009. "Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD". *Journal of psychiatric research*, 43(4), 484-489.
- Fields, R. D. 2008. "White matter in learning, cognition and psychiatric disorders". *Trends in Neurosciences*, 31(7), 361-370.
- Flames, N., Long, J. E., Garratt, A. N., Fischer, T. M., Gassmann, M., Birchmeier, C., ... Marín, O. 2004. "Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1". *Neuron*, 44(2), 251-261.
- Franke, B., Vasquez, A. A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hümmer, A., ... Reif, A. 2010. "Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype

- in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD". *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(3), 656-664.
- Frodl, T., Skokauskas, N. 2012. "Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114-126.
- Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., Alvarez-Buylla, A., Stryker, M. P. 2015. "A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity". *ELife*, 4, e05558.
- Fumagalli, F., Racagni, G., Colombo, E., Riva, M. A. 2003. "BDNF gene expression is reduced in the frontal cortex of dopamine transporter knockout mice". *Molecular Psychiatry*, 8(11), 898-899.
- Galvez-Contreras, A. Y., Campos-Ordonez, T., Gonzalez-Castaneda, R. E., Gonzalez-Perez, O. 2017. "Alterations of Growth Factors in Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Frontiers in Psychiatry*, 8, 126.
- Galvez-Contreras, A. Y., Campos-Ordonez, T., Lopez-Virgen, V., Gomez-Plascencia, J., Ramos-Zuniga, R., Gonzalez-Perez, O. 2016. "Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders". *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 32, 85-96.
- Gassmann, M., Lemke, G. 1997. "Neuregulins and neuregulin receptors in neural development". *Current Opinion in Neurobiology*, 7(1), 87-92.
- Ghuman, J. K., Ghuman, H. S. 2013. "Pharmacologic intervention for attention-deficit hyperactivity disorder in preschoolers : is it justified?". *Paediatric Drugs*, 15(1), 1-8.
- Gilbert, D. L., Bansal, A. S., Sethuraman, G., Sallee, F. R., Zhang, J., Lipps, T., Wassermann, E. M. 2004. "Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome". *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 19(4), 416-425.

- Gizer, I. R., Ficks, C., Waldman, I. D. 2009. "Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review". *Human Genetics*, 126(1), 51-90.
- Gonzalez-Burgos, G., Cho, R. Y., Lewis, D. A. 2015. "Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia". *Biological Psychiatry*, 77(12), 1031-1040.
- Gormez, V., Kılınçaslan, A., Orengul, A. C., Ebesutani, C., Kaya, I., Ceri, V., ... Chorpita, B. 2017. "Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version in a clinical sample". *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 27(1), 84-92.
- Gu, Y., Tran, T., Murase, S., Borrell, A., Kirkwood, A., Quinlan, E. M. 2016. "Neuregulin-Dependent Regulation of Fast-Spiking Interneuron Excitability Controls the Timing of the Critical Period". *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(40), 10285-10295.
- Guney, E., Cetin, F. H., Iseri, E., Guney, E., Cetin, F. H., Iseri, E. 2015. *"The Role of Environmental Factors in Etiology of Attention- Deficit Hyperactivity Disorder". ADHD - New Directions in Diagnosis and Treatment*. IntechOpen.
- Guney, E., Ceylan, M. F., Kara, M., Tekin, N., Goker, Z., Senses Dinc, G., ... Kizilgun, M. 2014. "Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)". *Neuroscience Letters*, 560, 107-111.
- Han, J.-Y., Kwon, H.-J., Ha, M., Paik, K.-C., Lim, M.-H., Gyu Lee, S., ... Kim, E.-J. 2015. "The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study". *Psychiatry Research*, 225(1-2), 164-168.
- Harstad, E., Levy, S., Committee on Substance Abuse. 2014. "Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse". *Pediatrics*, 134(1), e293-301.

- Hart, H., Radua, J., Mataix-Cols, D., Rubia, K. 2012. "Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2248-2256.
- Hashimoto, R., Straub, R. E., Weickert, C. S., Hyde, T. M., Kleinman, J. E., Weinberger, D. R. 2004. "Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia". *Molecular Psychiatry*, 9(3), 299-307.
- Hawk, L. W., Yartz, A. R., Pelham, W. E., Lock, T. M. 2003. "The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder". *Psychopharmacology*, 165(2), 118-127.
- Hayes, L. N., Shevelkin, A., Zeledon, M., Steel, G., Chen, P.-L., Obie, C., ... Pletnikov, M. V. 2016. "Neuregulin 3 Knockout Mice Exhibit Behaviors Consistent with Psychotic Disorders". *Molecular Neuropsychiatry*, 2(2), 79-87.
- He, B. S., Zhang, L. Y., Pan, Y. Q., Lin, K., Zhang, L. L., Sun, H. L., ... Zhu, C. B. 2016. "Association of the DISC1 and NRG1 genetic polymorphisms with schizophrenia in a Chinese population". *Gene*, 590(2), 293-297.
- Hjern, A., Weitoft, G. R., Lindblad, F. 2010. "Social adversity predicts ADHD-medication in school children--a national cohort study". *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 99(6), 920-924.
- Holbrook, J. R., Cuffe, S. P., Cai, B., Visser, S. N., Forthofer, M. S., Bottai, M., ... McKeown, R. E. 2016. "Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample". *Journal of Attention Disorders*, 20(1), 11-20.
- Homberg, J. R., Kyzar, E. J., Nguyen, M., Norton, W. H., Pittman, J., Poudel, M. K., ... Kalueff, A. V. 2016. "Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental translational neurobehavioral models". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 65, 292-312.

- Hosoki, K., Ohta, T., Natsume, J., Imai, S., Okumura, A., Matsui, T., ... Saitoh, S. 2012. "Clinical phenotype and candidate genes for the 5q31.3 microdeletion syndrome". *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *158A*(8), 1891-1896.
- Huh, Y., Choi, I., Song, M., Kim, S., Hong, S. D., Joung, Y. 2011. "A Comparison of Comorbidity and Psychological Outcomes in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Psychiatry Investigation*, *8*(2), 95.
- Huizink, A. C., Mulder, E. J. H. 2006. "Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(1), 24-41.
- Ikawa, D., Makinodan, M., Iwata, K., Ohgidani, M., Kato, T. A., Yamashita, Y., ... Kishimoto, T. 2017. "Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders". *Brain, Behavior, and Immunity*, *61*, 375-385.
- Jarick, I., Volckmar, A.-L., Pütter, C., Pechlivanis, S., Nguyen, T. T., Dauvermann, M. R., ... Hinney, A. 2014. "Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder". *Molecular Psychiatry*, *19*(1), 115-121.
- Jeong, H. I., Ji, E.-S., Kim, S.-H., Kim, T.-W., Baek, S.-B., Choi, S. W. 2014. "Treadmill exercise improves spatial learning ability by enhancing brain-derived neurotrophic factor expression in the attention-deficit/hyperactivity disorder rats". *Journal of Exercise Rehabilitation*, *10*(3), 162-167.
- Jesmin, S., Togashi, H., Mowa, C. N., Ueno, K., Yamaguchi, T., Shibayama, A., ... Yoshioka, M. 2004. "Characterization of regional cerebral blood flow and expression of angiogenic growth factors in the frontal cortex of juvenile male SHRSP and SHR". *Brain Research*, *1030*(2), 172-182.
- Jesmin, S., Togashi, H., Sakuma, I., Mowa, C. N., Ueno, K.-I., Yamaguchi, T., ... Kitabatake, A. 2004. "Gonadal hormones and frontocortical expression of vascular endothelial growth factor in male stroke-prone, spontaneously hypertensive rats, a

- model for attention-deficit/hyperactivity disorder". *Endocrinology*, *145*(9), 4330-4343.
- Jones, J. T., Akita, R. W., Sliwkowski, M. X. 1999. "Binding specificities and affinities of egf domains for ErbB receptors". *FEBS Letters*, *447*(2-3), 227-231.
- Kataria, H., Alizadeh, A., Karimi-Abdolrezaee, S. 2019. "Neuregulin-1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair". *Progress in Neurobiology*, *180*.
- Kato, T., Kasai, A., Mizuno, M., Fengyi, L., Shintani, N., Maeda, S., ... Nawa, H. 2010. "Phenotypic Characterization of Transgenic Mice Overexpressing Neuregulin-1". *PLOS ONE*, *5*(12), e14185.
- Kaufman, J., Ph, D., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., ... Williamson, D. 1997. "Schedule for Mfective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *36*(7), 980-988.
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Faraone, S. V., ... Zaslavsky, A. M. 2005. "Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication". *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1442-1451.
- Knopik, V. S., Heath, A. C., Jacob, T., Slutske, W. S., Bucholz, K. K., Madden, P. A. F., ... Martin, N. G. 2006. "Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design". *Psychological Medicine*, *36*(10), 1461-1471.
- Krivosheya, D., Tapia, L., Levinson, J. N., Huang, K., Kang, Y., Hines, R., ... El-Husseini, A. 2008. "ErbB4-neuregulin signaling modulates synapse development and dendritic arborization through distinct mechanisms". *Journal of Biological Chemistry*, *283*(47), 32944-32956.

- Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee, S. S., Willcutt, E. 2005. "Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school". *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 896-902.
- Lahey, B. B., Willcutt, E. G. 2010. "Predictive validity of a continuous alternative to nominal subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder for DSM-V". *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 39(6), 761-775.
- Lange, K. W., Reichl, S., Lange, K. M., Tucha, L., Tucha, O. 2010. "The history of attention deficit hyperactivity disorder". *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(4), 241-255.
- Lasky-Su, J., Neale, B. M., Franke, B., Anney, R. J. L., Zhou, K., Maller, J. B., ... Faraone, S. V. 2008. "Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations". *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(8), 1345-1354.
- Law, A. J., Lipska, B. K., Weickert, C. S., Hyde, T. M., Straub, R. E., Hashimoto, R., ... Weinberger, D. R. 2006. "Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(17), 6747-6752.
- Lesch, K.-P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., Halperin, R., Röser, C., Nguyen, T. T., ... Jacob, C. 2008. "Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies". *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 115(11), 1573-1585.

- Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., ... Helgason, T. 2003. "Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia". *The American Journal of Human Genetics*, 73(1), 34-48.
- Lewis, D. A., Gonzalez-Burgos, G. 2006. "Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia". *Nature Medicine*, 12(9), 1016-1022.
- Li, B., Woo, R.-S., Mei, L., Malinow, R. 2007. "The neuregulin-1 receptor erbB4 controls glutamatergic synapse maturation and plasticity". *Neuron*, 54(4), 583-597.
- Li, Z., Chang, S., Zhang, L., Gao, L., Wang, J. 2014. "Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review". *Psychiatry Research*, 219(1), 10-24.
- Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., Anckarsäter, H. 2010. "The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood". *The American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1357-1363.
- Lionel, A. C., Crosbie, J., Barbosa, N., Goodale, T., Thiruvahindrapuram, B., Rickaby, J., ... Scherer, S. W. 2011. "Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD". *Science Translational Medicine*, 3(95), 95ra75.
- Liu, D.-Y., Shen, X.-M., Yuan, F.-F., Guo, O.-Y., Zhong, Y., Chen, J.-G., ... Wu, J. 2015. "The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD". *Molecular Neurobiology*, 52(3), 1467-1476.
- Longart, M., Liu, Y., Karavanova, I., Buonanno, A. 2004. "Neuregulin-2 is developmentally regulated and targeted to dendrites of central neurons". *Journal of Comparative Neurology*, 472(2), 156-172.
- Loos, M., Mueller, T., Gouwenberg, Y., Wijnands, R., van der Loo, R. J., Birchmeier, C., ... Spijker, S. 2014. "Neuregulin-3 in the Mouse Medial Prefrontal Cortex Regulates Impulsive Action". *Biological Psychiatry*, 76(8), 648-655.

- Luo, X., He, W., Hu, X., Yan, R. 2014. "Reversible overexpression of BACE1-cleaved neuregulin-1 N-terminal fragment induces schizophrenia-like phenotypes in mice". *Biological psychiatry*, 76(2), 120-127.
- Magnus, W., Nazir, S., Anilkumar, A. C., Shaban, K. 2022. "Attention Deficit Hyperactivity Disorder". İçinde *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Geliş tarihi gönderen <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>
- McIntosh, A. M., Moorhead, T. W. J., Job, D., Lymer, G. K. S., Muñoz Maniega, S., McKirdy, J., ... Hall, J. 2008. "The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity". *Molecular Psychiatry*, 13(11), 1054-1059.
- McIntosh, Andrew M., Hall, J., Lymer, G. K. S., Sussmann, J. E. D., Lawrie, S. M. 2009. "Genetic risk for white matter abnormalities in bipolar disorder". *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 21(4), 387-393.
- McLennan, J. D. 2016. "Understanding attention deficit hyperactivity disorder as a continuum". *Canadian Family Physician*, 62(12), 979-982.
- Mei, L., Nave, K. A. 2014. "Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases". *Neuron*, 83(1), 27-49.
- Mei, L., Xiong, W. C. 2008. "Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia". *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), 437-452.
- Meier, S., Strohmaier, J., Breuer, R., Mattheisen, M., Degenhardt, F., Mühleisen, T. W., ... Wüst, S. 2013. "Neuregulin 3 is associated with attention deficits in schizophrenia and bipolar disorder". *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 549-556.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Jones, J. 1998. "Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings". *Journal of Clinical Child Psychology*, 27(3), 352-358.

- Miller, C. J., Newcorn, J. H., Halperin, J. M. 2010. "Fading Memories: Retrospective recall inaccuracies in ADHD". *Journal of Attention Disorders*, 14(1), 7-14.
- Mink, J. W. 2001. "Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis". *Pediatric Neurology*, 25(3), 190-198.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G.-E., Wirth, S., Rothenberger, A. 2000. "Deficient intracortical inhibition in drug-naive children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate". *Neuroscience Letters*, 284(1), 121-125.
- Moriyama, T. S., Polanczyk, G., Caye, A., Banaschewski, T., Brandeis, D., Rohde, L. A. 2012. "Evidence-based information on the clinical use of neurofeedback for ADHD". *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(3), 588-598.
- Mostaid, M. S., Lee, T. T., Chana, G., Sundram, S., Shannon Weickert, C., Pantelis, C., ... Bousman, C. 2017. "Elevated peripheral expression of neuregulin-1 (NRG1) mRNA isoforms in clozapine-treated schizophrenia patients". *Translational Psychiatry*, 7(12), 1280.
- Mucci, F., Avella, M. T., Marazziti, D. 2019. "ADHD with Comorbid Bipolar Disorders: A Systematic Review of Neurobiological, Clinical and Pharmacological Aspects Across the Lifespan". *Current Medicinal Chemistry*, 26(38), 6942-6969.
- Mukaddes, N. M., Ercan, E. S. 2018. "*Nörogelişimsel Bozukluklar*". Nobel Tıp Kitapevleri.
- Murray, D. W. 2010. "Treatment of preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder". *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 374-381.
- Nakano, N., Kanekiyo, K., Nakagawa, T., Asahi, M., Ide, C. 2016. "NTAK/neuregulin-2 secreted by astrocytes promotes survival and neurite outgrowth of neurons via ErbB3". *Neuroscience Letters*, 622, 88-94.
- Neale, B. M., Lasky-Su, J., Anney, R., Franke, B., Zhou, K., Maller, J. B., ... Faraone, S. V. 2008. "Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder".

- American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, *147B*(8), 1337-1344.
- Neddens, J., Buonanno, A. 2011. "Expression of the neuregulin receptor ErbB4 in the brain of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*)". PLoS ONE, *6*(11).
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., Lönnqvist, J. K. 2003. "Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies". Schizophrenia Research, *60*(2-3), 239-258.
- Ornitz, E. M., Hanna, G. L., de Traversay, J. 1992. "Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis". Psychophysiology, *29*(4), 437-451.
- Ornitz, E. M., Russell, A. T., Hanna, G. L., Gabikian, P., Gehricke, J. G., Song, D., Guthrie, D. 1999. "Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis". Biological Psychiatry, *45*(11), 1455-1466.
- Ou, G., Lin, W., Zhao, W. 2021. "Neuregulins in Neurodegenerative Diseases". Frontiers in Aging Neuroscience, *13*, 662474.
- Pallanti, S., Salerno, L. 2015. "Raising attention to attention deficit hyperactivity disorder in schizophrenia". World Journal of Psychiatry, *5*(1), 47-55.
- Papaleo, F., Yang, F., Paterson, C., Palumbo, S., Carr, G. V., Wang, Y., ... Law, A. J. 2016. "Behavioral, neurophysiological, and synaptic impairment in a transgenic neuregulin1 (NRG1-IV) murine schizophrenia model". Journal of Neuroscience, *36*(17), 4859-4875.
- Paterson, C., Law, A. J. 2014. "Transient overexposure of neuregulin 3 during early postnatal development impacts selective behaviors in adulthood". PloS One, *9*(8), e104172.
- Paterson, C., Wang, Y., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., Kleinman, J. E., Law, A. J. 2017. "Temporal, Diagnostic, and Tissue-Specific Regulation of NRG3 Isoform

- Expression in Human Brain Development and Affective Disorders". *The American Journal of Psychiatry*, *174*(3), 256-265.
- Pedrotti Moreira, F., Cardoso, T. C., Mondin, T. C., Wiener, C. D., de Mattos Souza, L. D., Oses, J. P., ... da Silva, R. A. 2019. "Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder". *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *73*(9), 590-593.
- Perry, W., Minassian, A., Feifel, D., Braff, D. L. 2001. "Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania". *Biological Psychiatry*, *50*(6), 418-424.
- Perry, William, Minassian, A., Lopez, B., Maron, L., Lincoln, A. 2007. "Sensorimotor gating deficits in adults with autism". *Biological Psychiatry*, *61*(4), 482-486.
- Pettersson, E., Sjölander, A., Almqvist, C., Anckarsäter, H., D'Onofrio, B. M., Lichtenstein, P., Larsson, H. 2015. "Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis". *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *56*(4), 453-459.
- Pliszka, S. R., Crismon, M. L., Hughes, C. W., Corners, C. K., Emslie, G. J., Jensen, P. S., ... Texas Consensus Conference Panel On Pharmacotherapy Of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 2006. "The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(6), 642-657.
- Poh, W., Payne, J. M., Gulenc, A., Efron, D. 2018. "Chronic tic disorders in children with ADHD". *Archives of Disease in Childhood*, *103*(9), 847-852.
- Polanczyk, G., Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., Rohde, L. A. 2007. "The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis". *American Journal of Psychiatry*, *164*(6), 942-948.

- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., Rohde, L. A. 2014. "ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis". *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434-442.
- Pols, H. 2007. "August Hollingshead and Frederick Redlich: Poverty, Socioeconomic Status, and Mental Illness". *American Journal of Public Health*, 97(10), 1755.
- Rafalovich, A. 2001. "the conceptual history of attention deficit hyperactivity disorder: idiocy, imbecility, encephalitis and the child deviant, 1877?1929". *Deviant Behavior*, 22(2), 93-115.
- Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J. A., Hervás, A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., ... Bayés, M. 2009. "Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB". *Molecular Psychiatry*, 14(1), 71-85.
- Rodriguez, A., Olsen, J., Kotimaa, A. J., Kaakinen, M., Moilanen, I., Henriksen, T. B., ... Järvelin, M. R. 2009. "Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity". *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 50(9), 1073-1083.
- Rokeach, A., Wiener, J. 2018. "The Romantic Relationships of Adolescents With ADHD". *Journal of Attention Disorders*, 22(1), 35-45.
- Rothenberger, A., KJ, N. 2005. "Wissenschaftsgeschichte der ADHS. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit, Steinkopff". Darmstadt.
- Salvi, V., Migliarese, G., Venturi, V., Rossi, F., Torriero, S., Viganò, V., ... Mencacci, C. 2019. "ADHD in adults: Clinical subtypes and associated characteristics". *Rivista Di Psichiatria*, 54(2), 84-89.
- Santosh, P., Taylor, E., Swanson, J., Wigal, T., Chuang, S., Davies, M., ... Posner, M. 2005. "Refining the diagnoses of inattention and overactivity syndromes: A reanalysis of

- the Multimodal Treatment study of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on ICD-10 criteria for hyperkinetic disorder". *Clinical Neuroscience Research*, 5, 307-314.
- Schuch, V., Utsumi, D. A., Costa, T. V. M. M., Kulikowski, L. D., Muszkat, M. 2015. "Attention Deficit Hyperactivity Disorder in the Light of the Epigenetic Paradigm". *Frontiers in Psychiatry*, 6, 126.
- Schwab, S. G., Eckstein, G. N., Hallmayer, J., Lerer, B., Albus, M., Borrmann, M., ... Wildenauer, D. B. 1997. "Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis". *Molecular Psychiatry*, 2(2), 156-160.
- Shi, L., Bergson, C. M. 2020. "Neuregulin 1: an intriguing therapeutic target for neurodevelopmental disorders". *Translational Psychiatry*, 10(1).
- Shim, S.-H., Hwangbo, Y., Yoon, H.-J., Kwon, Y.-J., Lee, H.-Y., Hwang, J.-A., Kim, Y.-K. 2015. "Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder". *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(7), 546-551.
- Shimozima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K., Yamamoto, T. 2011. "A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination". *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 155(4), 732-736.
- Simchon-Tenenbaum, Y., Weizman, A., Rehavi, M. 2015. "Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration". *Behavioural Brain Research*, 282, 125-132.
- Sklar, P., Pato, M. T., Kirby, A., Petryshen, T. L., Medeiros, H., Carvalho, C., ... Pato, C. N. 2004. "Genome-wide scan in Portuguese Island families identifies 5q31–5q35 as a susceptibility locus for schizophrenia and psychosis". *Molecular Psychiatry*, 9(2), 213-218.

- Skudlarski, P., Schretlen, D. J., Thaker, G. K., Stevens, M. C., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A., ... Pearlson, G. D. 2013. "Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives". *The American Journal of Psychiatry*, *170*(8), 886-898.
- Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., Rudan, I. t.y. "The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis". *Journal of Global Health*, *11*, 04009.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Lasky-Su, J., Neale, B. M., Oades, R., Chen, W., Franke, B., ... Faraone, S. V. 2008. "Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? an exploration using a genome wide association scan". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *147B*(8), 1359-1368.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Mick, E. 2007. "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology". *Ambulatory Pediatrics*, *7*(1), 73-81.
- SPRICH, S., BIEDERMAN, J., CRAWFORD, M. H., MUNDY, E., FARAONE, S. V. 2000. "Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *39*(11), 1432-1437.
- Sprich-Buckminster, S., Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Lehman, B. K. 1993. "Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *32*(5), 1032-1037.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., ... Stefansson, K. 2002. "Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia". *American Journal of Human Genetics*, *71*(4), 877-892.

- Steinthorsdottir, V., Stefansson, H., Ghosh, S., Birgisdottir, B., Bjornsdottir, S., Fasquel, A. C., ... Gulcher, J. R. 2004. "Multiple novel transcription initiation sites for NRG1". *Gene*, 342(1), 97-105.
- Straub, R. E., MacLean, C. J., O'Neill, F. A., Walsh, D., Kendler, K. S. 1997. "Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22–31 in Irish families". *Molecular Psychiatry*, 2(2), 148-155.
- Süren, S. 2015. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Beyin Görüntüleme". *Turkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics*, 1(1), 12-16.
- Swerdlow, N. R., Benbow, C. H., Zisook, S., Geyer, M. A., Braff, D. L. 1993. "A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder". *Biological Psychiatry*, 33(4), 298-301.
- Swerdlow, N. R., Karban, B., Ploum, Y., Sharp, R., Geyer, M. A., Eastvold, A. 2001. "Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an "fMRI-friendly" startle paradigm". *Biological Psychiatry*, 50(8), 578-585.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., Glasziou, P. 2015. "Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis". *Pediatrics*, 135(4), 994-1001.
- Tsai, S.-J. 2003. "Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis". *Medical Hypotheses*, 60(6), 849-851.
- Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., ... Posthuma, D. 2021. "Genome-wide association studies". *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 1-21.
- Unal, F., Oktem, F., Cetin Cuhadaroglu, F., Cengel Kultur, S. E., Akdemir, D., Foto Ozdemir, D., ... Artik, A. 2019. "Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and

- Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)". *Turkish Journal of Psychiatry*.
- van Ewijk, H., Heslenfeld, D. J., Zwiers, M. P., Buitelaar, J. K., Oosterlaan, J. 2012. "Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1093-1106.
- Visser, J. C., Rommelse, N. N. J., Greven, C. U., Buitelaar, J. K. 2016. "Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood: A review of unique and shared characteristics and developmental antecedents". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 65, 229-263.
- Vullhorst, D., Mitchell, R. M., Keating, C., Roychowdhury, S., Karavanova, I., Tao-Cheng, J.-H., Buonanno, A. 2015. "A negative feedback loop controls NMDA receptor function in cortical interneurons via neuregulin 2/ErbB4 signalling". *Nature Communications*, 6(1), 7222.
- Wang, E., Ding, Y.-C., Flodman, P., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Grady, D. L., ... Moyzis, R. K. 2004. "The Genetic Architecture of Selection at the Human Dopamine Receptor D4 (DRD4) Gene Locus". *The American Journal of Human Genetics*, 74(5), 931-944.
- Wang, F., Jiang, T., Sun, Z., Teng, S.-L., Luo, X., Zhu, Z., ... Zhang, D. 2009. "Neuregulin 1 genetic variation and anterior cingulum integrity in patients with schizophrenia and healthy controls". *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(3), 181-186.
- Wang, R., Wang, Y., Hu, R., Chen, X., Song, M., Wang, X. 2015. "Decreased plasma levels of neureglin-1 in drug naïve patients and chronic patients with schizophrenia". *Neuroscience Letters*, 606, 220-224.
- Wang, Y.-C., Chen, J.-Y., Chen, M.-L., Chen, C.-H., Lai, I.-C., Chen, T.-T., ... Liou, Y.-J. 2008. "Neuregulin 3 genetic variations and susceptibility to schizophrenia in a Chinese population". *Biological Psychiatry*, 64(12), 1093-1096.

- Wang, Y.-Y., Zhao, B., Wu, M.-M., Zheng, X.-L., Lin, L., Yin, D.-M. 2021. "Overexpression of neuregulin 1 in GABAergic interneurons results in reversible cortical disinhibition". *Nature Communications*, *12*, 278.
- Wasserman, R. C., Kelleher, K. J., Bocian, A., Baker, A., Childs, G. E., Indacochea, F., ... Gardner, W. P. 1999. "Identification of attentional and hyperactivity problems in primary care: a report from pediatric research in office settings and the ambulatory sentinel practice network". *Pediatrics*, *103*(3), E38.
- Wolraich, M., Brown, L., Brown, R. T., DuPaul, G., Earls, M., Feldman, H. M., ... Davidson, C. 2011. "ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents". *Pediatrics*, *128*(5), 1007-1022.
- Yamada, K., Ichino, N., Nishii, K., Sawada, H., Higashiyama, S., Ishiguro, H., Nagatsu, T. 2000. "Characterization of the human NTAK gene structure and distribution of the isoforms for rat NTAK mRNA". *Gene*, *255*(1), 15-24.
- Yan, L., Shamir, A., Skirzewski, M., Leiva-Salcedo, E., Kwon, O. B., Karavanova, I., ... Buonanno, A. 2018. "Neuregulin-2 ablation results in dopamine dysregulation and severe behavioral phenotypes relevant to psychiatric disorders". *Molecular Psychiatry*, *23*(5), 1233-1243.
- Yang, H., Pan, W., Xiao, W., Yang, M., Xu, J., Li, J., Zhang, X. 2022. "Antipsychotic drugs increase Neuregulin1 β 1 serum levels in first-episode drug-naïve patients and chronic schizophrenia with suggestions for improving the treatment of psychotic symptoms". *BMC Psychiatry*, *22*, 217.
- Yang, J. Z., Si, T. M., Ruan, Y., Ling, Y. S., Han, Y. H., Wang, X. L., ... Zhang, D. 2003. "Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia". *Molecular Psychiatry*, *8*(7), 706-709.

- Yin, D.-M., Chen, Y.-J., Lu, Y.-S., Bean, J. C., Sathyamurthy, A., Shen, C., ... Mei, L. 2013. "Reversal of behavioral deficits and synaptic dysfunction in mice overexpressing neuregulin 1". *Neuron*, 78(4), 644-657.
- Yoo, J.-Y., Kim, H.-B., Lee, Y.-J., Kim, Y.-J., Yoo, S.-Y., Choi, Y., ... Woo, R.-S. 2022. "Neuregulin-1 reverses anxiety-like behavior and social behavior deficits induced by unilateral micro-injection of CoCl₂ into the ventral hippocampus (vHPC)". *Neurobiology of Disease*, 177, 105982.
- Zhang, D., Sliwkowski, M. X., Mark, M., Frantz, G., Akita, R., Sun, Y., ... Godowski, P. J. 1997. "Neuregulin-3 (NRG3): a novel neural tissue-enriched protein that binds and activates ErbB4". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(18), 9562-9567.
- Zhou, K., Dempfle, A., Arcos-Burgos, M., Bakker, S. C., Banaschewski, T., Biederman, J., ... Asherson, P. 2008. "Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder". *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(8), 1392-1398.
- Zhou, L., Fisher, M. L., Cole, R. D., Gould, T. J., Parikh, V., Ortinski, P. I., Turner, J. R. 2018. "Neuregulin 3 Signaling Mediates Nicotine-Dependent Synaptic Plasticity in the Orbitofrontal Cortex and Cognition". *Neuropsychopharmacology*, 43(6), 1343-1354.