

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE  
BOZUKLUĞU İLE MİTOKONDRIAL DNA (mtDNA)  
KOPYA SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan ÖĞÜTLÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Erzurum-2018

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI**

**İLGİ :** 28.12.2017 tarih ve 1700362402 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi Dr. Hakan ÖĞÜTLÜ'nün; " Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Mitokondrial DNA (mtDNA) Kopya Sayısı Arasındaki İlişkinin Araştırılması " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **08 Ocak 2018** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

**Doç.Dr. Onur Burak DURSUN**  
**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**JÜRİ BAŞKANI**

**08.01.2018**

**Doç.Dr. Hüseyin Burak BAYKARA**  
**Dokuz Eylül Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi**  
**Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı**  
**Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**  
**JÜRİ ÜYESİ**

**08.01.2018**

**Yard.Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN**  
**Atatürk Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi**  
**Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı**  
**Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**  
**JÜRİ ÜYESİ**

**08.01.2018**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>IX</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>X</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	6
2.1.4. Etiyoloji .....	6
2.1.4.1. Genetik Faktörler .....	6
2.1.4.2. Çevresel Risk Faktörleri .....	8
2.1.4.2.1. Prenatal ve Perinatal Etkenler .....	8
2.1.4.2.2. Psikososyal Etkenler .....	9
2.1.4.2.3. Toksinler .....	9
2.1.4.2.4. Diyet.....	10
2.1.4.3. Nörofizyolojik Faktörler .....	11
2.1.4.4. Nörokimyasal Faktörler .....	11
2.1.4.5. Nöroanatomik Faktörler.....	12
2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler .....	13
2.1.6. Tedavi .....	20
2.1.6.1. Psikostimülanlar.....	22
2.1.6.2. Atomoksetin.....	22
2.2. Mitokondri.....	23
2.2.1. Mitokondriyal DNA .....	27
2.2.2. Mitokondriyal DNA Replikasyonu .....	29

2.3. Mitokondrial DNA ve DEHB Arasındaki İlişki.....	32
2.3.1. Mitokondrial Hastalıklar.....	32
2.3.2. Oksidatif Stresin DEHB'deki Rolü .....	32
2.3.3. Mitokondrial Disfonksiyonun Nöropsikiyatrik Hastalıklardaki Rolü .....	33
2.3.4. DEHB ve Mitokondrial Disfonksiyon .....	35
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>37</b>
3.1. Örneklem .....	37
3.1.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Katılma Ölçütleri.....	37
3.1.2. Olgu Grubu İçin Dışlama Ölçütleri .....	38
3.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Katılma Ölçütleri .....	38
3.1.4. Kontrol Grubu İçin Dışlama Ölçütleri.....	39
3.2. Uygulama .....	39
3.3. Veri Toplama Araçları.....	41
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu .....	41
3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) .....	41
3.3.3. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK).....	41
3.3.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-YK).....	42
3.4. Moleküler Analizler .....	42
3.4.1. Total DNA İzolasyonu .....	42
3.4.1.1. İzolasyon Protokolü .....	42
3.4.1.2. Spektrofotometrede İzole Edilen DNA Örnekleri Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü.....	43
3.4.2. mtDNA Kopya Sayısının Belirlenmesi .....	44
3.4.2.1. RT-PCR İçin Kullanılan Karışım .....	44
3.4.2.2. RT-PCR Programı .....	44
3.4.2.3. Ct Değerleri ve mtDNA Kopya Sayısı Hesaplaması .....	46
3.4.3. Sonuçların Analizi .....	46
3.5. İstatistiksel Yöntemler.....	46
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>48</b>
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri .....	48

4.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri .....	48
4.3. mtDNA Kopya Sayısı ile İlişkili Veriler .....	56
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>76</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>85</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>86</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>102</b>
EK- 1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU .....	109
EK- 2. YENİLENMİŞ CONNERS EBEVEYN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ- KISA ( 3-17 YAŞ).....	112
EK- 3. YENİLENMİŞ CONNERS SINIF ÖĞRETMENİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA (3-17 YAŞ).....	114

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DEHB ile İlişkisi Gösterilen Çevresel Risk Faktörleri (37) .....	10
Tablo 2. DSM-V'e Göre DEHB Tanı Ölçütleri .....	14
Tablo 3. ICD-10 Tanı Kriterleri .....	17
Tablo 4. RT-PCR İşlemi İçin Kullanılan Primerler ve İlgili Gen Bölgeleri .....	44
Tablo 5. Gruplar, DEHB Alt Tipleri ve Komorbidite Sınıflandırması .....	49
Tablo 6. Gruplar, DEHB Alt Tipleri ve Komorbiditenin Cinsiyete Göre Dağılımı ..	50
Tablo 7. Cinsiyet, Gruplar, DEHB Alt Tipleri ve Komorbiditenin Yaşa Göre Dağılımı .....	51
Tablo 8. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	53
Tablo 9. PCR Analizi Sonucu Elde Edilen $\Delta Ct$ Değerleri.....	57
Tablo 10. mtDNA Kopya Sayısının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	58
Tablo 11. mtDNA Kopya Sayısının Gruplar, Alt Tipler ve Komorbiditeye Göre Dağılımı .....	59
Tablo 12. mtDNA Kopya Sayısının Anne-Baba Özelliklerine Göre Dağılımı.....	61
Tablo 13. mtDNA Kopya Sayısının Ailenin, Gebeliğin, Doğumun ve Çocuğun Özelliklerine Göre Dağılımı.....	63
Tablo 14. mtDNA Kopya Sayısı ile Yaş, Anne-Baba Özellikleri Arasındaki İlişki..	65
Tablo 15. mtDNA Kopya Sayısı ile Connors Ölçek Puanları Arasındaki İlişki .....	66
Tablo 16. Ortalama $\Delta Ct$ , Ortalama $\Delta\Delta Ct$ , Ortalama mtDNA Kopya Sayısı ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) ile Gruplar Arasındaki İlişki.....	72
Tablo 17. mtDNA Kopya Sayısına İlişkin Çoklu Regresyon Modeli.....	73
Tablo 18. DEHB Tanısına Yönelik Logistic Regresyon Modeli .....	75

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mitokondrinin Yapısı (106) .....	24
Şekil 2. Elektron Transport Zinciri Mekanizması (108) .....	25
Şekil 3. Krebs Siklusu Mekanizması (135).....	26
Şekil 4. Mitokondriyal DNA'nın Yapısı (135) .....	28
Şekil 5. Mitokondriyal DNA Replikasyon Mekanizması (137) .....	31
Şekil 6. Rotor-Gene-Q (Heidelberg, Germany) RT-PCR cihazı.....	45
Şekil 7. Akış Şeması .....	48
Şekil 8. Grupların Ortalama Delta(Ct) Değerleri .....	68
Şekil 9. Grupların Ortalama mtDNA Kopya Sayısı Değerleri.....	69
Şekil 10. Gruplar Arasındaki mtDNA Kopya Sayısı Kat Değişimi.....	70
Şekil 11. HBB Geni için İncelenen Olguların Amplifikasyon Eğrileri .....	71
Şekil 12. ND-1 Geni için İncelenen Olguların Amplifikasyon Eğrileri.....	71
Şekil 13. mtDNA Kopya Sayısının Gruplara Göre Dağılımı.....	72
Şekil 14. mtDNA Kopya Sayısı ROC Eğrisi .....	74

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DEHB</b>	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asid
<b>mtDNA</b>	: Mitokondrial DNA
<b>nDNA</b>	: Nükleer (Çekirdek) DNA
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türevleri
<b>ETZ</b>	: Elektron transport zinciri
<b>DSM</b>	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)
<b>ICD</b>	: International Clasification of Diseases-(Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)
<b>DB</b>	: Davranım Bozukluğu
<b>DRD4</b>	: Dopamin D4 reseptör geni
<b>DRD5</b>	: Dopamin D5 reseptör geni
<b>DAT 1</b>	: Dopamin Transporter 1
<b>DBH</b>	: Dopamin Beta Hidroksilaz
<b>COMT</b>	: Katekolamin N-Metil Transferaz
<b>NET</b>	: Norepinefrin Transporter
<b>5-HTT</b>	: Serotonin Tranporter Enzim
<b>HTR</b>	: Serotonerjik Reseptörü
<b>BDNF</b>	: Beyin türevli nörotrofik faktör
<b>IUGR</b>	: İntrauterin gelişim geriliği
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>DA</b>	: Dopamin
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans görüntüleme
<b>DTG</b>	: Diffüzyon Tensör Görüntüleme
<b>fMRI</b>	: Fonksiyonel MRG
<b>DLPFC</b>	: Dorsolateral prefrontal korteks
<b>IFC</b>	: İnférieur frontal korteks
<b>ACC</b>	: Anterior singulat korteks

<b>SMA</b>	: Supplemanter motor alan
<b>ESSENCE</b>	: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Examination
<b>NICE</b>	: National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>AACAP</b>	: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
<b>DGKJP</b>	: Duetsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie
<b>BAP</b>	: British Association of Psychopharmacology
<b>ESCAP</b>	: European Society of Child and Adolescent Psychiatry
<b>CADDRA</b>	: Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance
<b>KOKG</b>	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
<b>FADH<sub>2</sub></b>	: Flavın adenin dinükleotit
<b>NADH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>H<sub>2</sub>O</b>	: Su
<b>H<sup>+</sup></b>	: Hidrojen, Proton
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>TFAM</b>	: Mitokondriyal transkripsiyon faktör A
<b>mtSSBP</b>	: Mitokondriyal tek zincir bağlayıcı protein
<b>POLG</b>	: DNA polimeraz $\gamma$
<b>MT-ND1</b>	: Nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase 1
<b>LRPPRC</b>	: Lösin-rich pentatricopeptide repeat casette
<b>MT-CO1</b>	: Mitokondriyal cytochrome c oxidase 1
<b>TOS</b>	: Total Oksidan seviyesi
<b>NAC</b>	: N-asetilsistein
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör
<b>PDH</b>	: Pirüvat dehidrojenaz
<b>OSB</b>	: Otizm Spektrum Bozukluğu
<b>ÇDŞG-ŞYT</b>	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması
<b>CADÖ-YK</b>	: Connors Aile Derecelendirme Ölçeği

<b>CÖDÖ-YK</b>	: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
<b>ND-1</b>	: NADH dehidrogenaz – 1
<b>HBB</b>	: Beta-globin
<b>OD</b>	: Optik dansite
<b>RT-PCR</b>	: Real time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences Statistics
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviyesi
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Seviyesi
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>MDB</b>	: Major Depresif Bozukluk
<b>BAB</b>	: Bipolar Afektif Bozukluk
<b>WES</b>	: Ekzom Dizi Analizi (Whole Exome Sequencing)

## TEŞEKKÜR

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleri ile bana yol gösteren, mesleki gelişimimi içtenlikle destekleyen AD başkanımız ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Onur Burak Dursun'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkıları ve tez çalışmam sırasında gösterdiği destek ve yardımları için sayın Yard. Doç. Dr. İbrahim Selçuk Esin'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim esnasında, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım Doç. Dr. Elif Oral, Yard. Doç. Dr. Halil Özcan, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih Üstündağ ve Prof. Dr. Hüseyin Tan'a çok teşekkür ederim.

Çalışmaya olan katkılarından dolayı Prof Dr Abdülgani Tatar, Uz Dr Haktan Bağış Erdem, Moleküler Biyolog Ayşe Gökçe'ye çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili arkadaşlarım Dr.İlknur İbili Ucuz, Dr.Kübra Koçak Yılmaz, Dr. Semiha Arslan, Dr. Ali Karayağmurlu, Dr Esra Özhan İbiş, Dr. Hüseyin Aktaş, Dr. Esen Yıldırım Demirdöğen, Dr Bahadır Turan, Dr.Gülsüm Yitik, Dr. Mehmet Akif Akıncı, Dr. İbrahim Tiryaki, Dr.Elif Abanoz, Dr. Merve Durgunlu, Dr Ali Çakır'a, çok değerli Psikoloğumuz Munise Turan'a, güler yüzleri ile çalışma ortamımızı daha kolay kılan Meral Orgun, Kerim Aydın, Fatih Dursun, Merve Keleş, Göknur Yıldız, Esra Laçın, Selda Arslan, Recep Şenaslan'a çok teşekkür ederim.

Her zaman sevgiyle ve özveriyle yanımda olan çok sevdiğim annem ve babam, canım kardeşim ve bana yaşama sevinci veren sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Hakan ÖĞÜTLÜ  
2017

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu İle Mitokondrial DNA (mtDNA) Kopya Sayısı Arasındaki İlişkinin Araştırılması**

**Giriş:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en sık görülen ruhsal hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte etioloji hakkında birtakım hipotezler mevcuttur. Oksidatif stres hipotezi bunlardan biridir. Oksidatif stresle birlikte oluşan mitokondrial disfonksiyon neticesinde ATP üretiminin azaldığı; mitokondrinin de reaktif oksijen türevleri (ROS) üreterek oksidatif stresi artırıcı etkisinin bulunduğu saptanmıştır. Hücrel enerji üretiminin bozulması sonucu oluşan nörodejenerasyona bağlı olarak gelişen mitokondrial disfonksiyonun nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol aldığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada DEHB'nin etiyopatogenezinde mitokondrial disfonksiyonun rolü olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu hipotezi doğrulayabilmek için DEHB tanısı olan hastalarda mitokondrial disfonksiyonun en iyi biyobelirteçlerinden biri olan mtDNA kopya sayısının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamızın olgu grubunu; 6-16 yaş aralığında olup DEHB tanısını ilk kez alan 56 çocuk oluşturmaktadır. Kontrol grubuna ise akut veya kronik aktif hastalığı olmayan, sağlıklı 56 çocuk dâhil edilmiştir. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T), Connors derecelendirme ölçekleri uygulanmış, DSM-V tabanlı klinik görüşmeler yapılmıştır. Tüm katılımcılardan venöz kan örneği alınarak DNA izolasyonu yapılmış, DNA analiz gününe dek saklanmıştır. Analiz, Real Time-PCR metodu ile gerçekleştirilmiş olup, mitokondrial DNA (mtDNA) miktarının nükleer DNA miktarına oranlanması sonucu elde edilen rölatif mtDNA kopya sayısına ulaşılmıştır. İstatistiksel yöntemlerle, olgu ve kontrol grupları arasında mtDNA kopya sayılarının karşılaştırılması yapılmıştır.

**Bulgular:** Olgu ve kontrol grupları arasında doğumda tıbbi sorun yaşama dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgu grubunda doğumda tıbbi sorun yaşama oranı %42,9 iken, kontrol grubunda bu oran %19,6'dır (p=0,008). Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların mtDNA kopya sayıları, ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirildiğinde, olgu grubu mtDNA kopya sayısı ortalaması  $57,623 \pm 24,827$

iken, kontrol grubu mtDNA kopya sayısı ortalaması  $44,204 \pm 18,926$  olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır, yani DEHB tanısı olanların mtDNA kopya sayısı, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p=0,002$ ). DEHB alt tiplerine göre kıyaslandığında ise, dikkat eksikliği alt tipinde mtDNA kopya sayısı ortalaması  $60,939 \pm 16,881$  iken, kombine tipte bu değer  $58,558 \pm 26,368$ ; hiperaktivite alt tipinde ise  $41,308 \pm 11,803$ 'dür. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,391$ ). İkinci bir hesaplama yöntemi olarak; olgu ve kontrol grubu için hesaplanan ortalama  $\Delta\Delta Ct$  değerleri hesaplanan ortalama mtDNA kopya sayısı olgu grubu için  $51,862$  iken, kontrol grubu için  $39,246$ 'dır ( $p<0,001$ ). Olgu grubunda elde edilen mtDNA kopya sayısı, kontrol grubundan elde edilen mtDNA kopya sayısına göre 1,32 kat daha fazladır (%95 Güven Aralığı: 1,07-1,58). mtDNA kopya sayısını etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin dışlanması amacıyla yapılan çoklu regresyon modelinde mtDNA kopya sayısı ile çalışma grupları arasında anlamlı derecede bir ilişki olduğu, diğer faktörlerle ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. ROC eğrisi analizinde kesme değeri 45 olarak hesaplanmış, bu değer üstünde olan değerler yüksek, altında olanlar ise düşük mtDNA kopya sayısı olarak tanımlanmıştır. Logistik regresyon analizine göre; mtDNA kopya sayısı yüksekliği, DEHB tanısı konulma riskini 3,8 kat (%95 Güven Aralığı: 1,6-9,3) artırırken, doğumda tıbbi sorun yaşama ise 3,7 kat (%95 Güven Aralığı: 1,5-9,1) artırmaktadır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, mtDNA kopya sayılarının anlamlı derecede yüksek olduğu ve diğer faktörlerle mtDNA kopya sayısı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, DEHB etiopatogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun yer aldığını destekler niteliktedir. Mitokondriyal disfonksiyon ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, DEHB, Mitokondriyal disfonksiyon, mtDNA, Oksidatif stres, Real Time-PCR

## ABSTRACT

### **Investigation of The Relationship Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Mitochondrial DNA (mtDNA) Copy Number**

**Introduction:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most common psychiatric disorder in childhood. Although the etiology is not completely known, there are some hypotheses about the etiology. The oxidative stress hypothesis is one of these hypotheses. It has been found that ATP production is decreased due to mitochondrial dysfunction resulting from the oxidative stress and oxidative stress is also produced by reactive oxygen species (ROS) in mitochondria. It has been suggested that the mitochondrial dysfunction due to neurodegeneration resulting from the deterioration of cellular energy production plays a role in the pathophysiology of neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. In this study, it is aimed to determine whether mitochondrial dysfunction plays a role in the etiopathogenesis of ADHD. To confirm this hypothesis, it is aimed to investigate mtDNA copy number, one of the best biomarkers of mitochondrial dysfunction, in patients with ADHD.

**Method:** The case group of our study is composed of 56 children aged 6-16 years who first received ADHD diagnosis. For the control group, 56 healthy children without acute or chronic active disease were included. Sociodemographic data form, Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version - Turkish Adaptation (K-SADS-PL-T), Conners rating scales were applied and DSM-V based clinical interviews were conducted to participants. Venous blood samples were taken from all participants and DNA isolation was performed and DNA stored until the day of analysis. The analysis was performed by Real Time PCR method and the ratio of the amount of mitochondrial DNA (mtDNA) to the amount of nuclear DNA, the relative mtDNA copy number was reached. Statistical methods were used to compare mtDNA copy numbers between case and control groups.

**Findings:** There was no significant difference between case and control groups except to have medical problems at birth. In the case group, the rate of having a medical problem at birth was 42.9% while in the control group this rate was 19.6% ( $p = 0.008$ ). When the mtDNA copy numbers of participants in the case and control groups were

evaluated separately, the average mtDNA copy number of the case group was  $57,623 \pm 24,827$  while the average mtDNA copy number of the control group was calculated as  $44,204 \pm 18,926$ . This difference was statistically significant, meaning that the mtDNA copy numbers of ADHD patients were significantly higher than that of healthy controls ( $p = 0.002$ ). When compared to ADHD subtypes, the mean mtDNA copy number of attention deficit subtype was  $60,939 \pm 16,881$ , while that of the combined type was  $58,558 \pm 26,368$ ; whereas that of hyperactivity subtype was  $41,308 \pm 11,803$ . However, no statistically significant difference was found ( $p = 0.391$ ). As a second calculation method; the mean  $\Delta\Delta C_t$  values calculated for groups were 51,862 for the case group and 39,246 for the control group ( $p < 0,001$ ). The mtDNA copy number obtained in the case group is 1.32 times higher than the number of mtDNA copies obtained from the control group (95% Confidence Interval: 1,07-1,58). In the multiple regression model designed to exclude confounding factors that could affect the mtDNA copy number, it was found that there was a significant correlation between the mtDNA copy number and the study groups, and no significant relationship with other factors. In the ROC curve analysis, the cutoff value was calculated as 45, values higher than this value were defined as high, while those below this value were defined as low mtDNA copy number. According to logistic regression analysis, the high mtDNA copy number increased 3.8-fold the risk of ADHD diagnosis (95% confidence Interval: 1,6-9,3), while having medical problems at birth increased 3.7-fold the risk of ADHD (95% confidence interval: 1.5-9,1).

**Conclusion:** Our study found that mtDNA copy number was significantly higher in patients with ADHD than healthy controls, and that there was no significant correlation between other factors and the mtDNA copy number. These findings support that mitochondrial dysfunction is involved in the etiopathogenesis of ADHD. New research is needed to investigate the relationship between mitochondrial dysfunction and ADHD.

**Keywords:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD, Mitochondrial dysfunction, mtDNA, Oxidative stress, Real Time-PCR

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en sık görülen ruhsal bozukluğudur. Yaşam kalitesini ciddi miktarda bozan ve erişkinlik çağıyla birlikte eş tanı sıklığı yüksek oranda artan bu bozukluğun etiyojisini açıklamak üzere birçok hipotez ortaya atılmış olmasına rağmen, sebebi halen bilinmemektedir. Oksidatif stres hipotezi, bu hipotezler arasında son yıllarda en çok üzerinde durulanlarından birisidir. Bu hipoteze göre normal oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sonucu oluşan reaktif oksijen türevleri (ROS) oksidatif stres oluşturarak proteinlere, lipitlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar vererek oksidatif stres oluşturmakta, oluşan enerji üretim hasarı sonucunda oksidatif stresin DEHB'ye sebebiyet verdiği düşünülmektedir.

Mitokondri, hücrenin enerji ihtiyacını oksidatif fosforilasyon ile karşılayan, kendine has mitokondrial DNA'sı (mtDNA) olan, nükleer DNA (nDNA), tRNA ve elektron transport zinciri (ETZ) taşıyan bir organeldir. mtDNA, maternal ve sporadik olarak kalıtılan, histon sistemi olmaması ve zayıf bir DNA tamir sistemine sahip olması sebebiyle somatik mutasyonlara nDNA'dan daha açık bir DNA türüdür.

Oksidatif stres sonucu, mitokondrial hasar oluşmakta; oluşan hasara bağlı olarak mitokondrial disfonksiyon gelişebilmektedir. Oksidatif stresin, mitokondrial disfonksiyona yol açabilmesi gibi; mitokondrial hasarın da oksidatif strese sebep olarak ROS'u artırabildiği bir gerçektir. Sonuçta oluşan mitokondrial disfonksiyon; apoptose veya nörodejenerasyona sebebiyet verebilir, nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojilerinde rol alabilir. Son yıllarda mitokondrial hasarın ve mtDNA'da meydana gelen değişimlerin psikiyatrik bozuklukların etiyojisinde rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır.

Malik ve arkadaşlarına göre, oksidatif strese bağlı oluşan mitokondrial hasar sonucunda, mitokondri, enerji üretimindeki düşüşü kompanse etmek amacıyla daha fazla mtDNA üreterek mtDNA kopya sayısının artmasını sağlamaktadır. Bu verilere dayanarak, DEHB etiyojenezinde mitokondriyal disfonksiyonun rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmamız oksidatif stres nedeniyle gelişen mitokondrial disfonksiyonun DEHB etiyojenezinde rol oynadığı hipotezine dayanmaktadır.

Bu hipotezi doğrulayabilmek için DEHB tanısı olan hastalarda mitokondrial disfonksiyonun en iyi biyobelirteçlerinden biri olan mtDNA kopya sayılarının gruplar arasında araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

#### 2.1.1. Tanım

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, erken çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam edebilen gelişimsel bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1, 2).

DEHB, dikkat eksikliği ile aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olmak üzere iki temel alanda sorunlara yol açmaktadır. Dikkat eksikliğinde; dikkat süresinde kısalık, dikkatini görev ve sorumluluklara verme ile ayrıntılara odaklanmada güçlük, dikkatin kolay dağılması, dikkat gerektiren işlerde sık ve basit hatalar yapma, dikkat gerektiren işlerden kaçınma, başlanan etkinlikleri (oyun, ödev, proje, ev işleri vs.) sürdürme ve tamamlamada güçlük, zamanı ve işleri organize etmeyle ilişkili sorunlar, dağınıklık, sık sık hayallere dalma, konuşulduğunda dinlemiyormuş gibi görünme, sık sık eşyalarını kaybetme ve günlük aktivitelerde unutkanlık gibi sorunlar yaşanabilir. Hiperaktivite ve dürtüsellikte ise; davranışlarda ataklık, huzursuzluk, aşırı hareketlilik, sürekli kıpır kıpır olma, uzun süre aynı yerde oturamama, el ve ayaklarıyla oynama, yerinde duramama, koşuşturup durma, çok konuşma, acelecilik, sonucunu düşünmeden hareket etme, sırasını bekleyememe, konuşurken başkalarının sözünü kesme, düşünmeden konuşma gibi sorunlar ortaya çıkabilir (3).

#### 2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma

DEHB'nin tarihçesi ile ilgili yazın gözden geçirildiğinde; bozukluğun yıllar içinde farklı isimlerle tanımlandığı görülmektedir. Tıbbi literatürde bu bozukluk ilk olarak 19.Yüzyılın sonlarında 'dürtüsel delilik' (impulsive insanity), 'yetersiz engellenme' (defective inhibition) ve 'çılgın aptallar' (Mad Idiots) gibi isimlerle tanımlanmıştır (4). 1865'te Alman hekim Henric Hoffman'ın çocukluk dönemindeki bozuklukları kaleme aldığı bir kitabında geçen "kıpır kıpır Phil" şiiri DEHB'ye ilişkin tipik bulguların yer aldığı ilk kaynaktır (5).

Ancak bilimsel olarak ilk kez 1902 yılında George Still ve Alfred Tredgold tarafından bildirilmiştir. Still, klinik pratiğinde, dikkat ile ilgili ciddi problemler yaşayan 43 çocuğu tanımlamıştır. Bu çocukların bugün kullanılan tanımlamalara benzer şekilde; odaklanamayan, aşırı hareketli, agresif, disipline karşı koyan, meydan okuyan, davranım sorunları olan, aşırı derecede hırslı ve duygusal çocuklar olduklarını gözlemlemiş ve ‘ahlaki kontrolde bir defekt’ taşıdıklarını öne sürmüştür. Bazı vakalarda bu çocuklardaki bozukluğun sosyal nedenlerden kaynaklandığını, bazılarında akut beyin hasarından sonra geliştiğini, bazılarında ise herediter olduğunu belirtmiştir (6). 1917-1918 yılları arasında 1. Dünya Savaşı sırasında ortaya çıkan Influenza ensefaliti epidemisi sonrası, klinisyenler beyin enfeksiyonu geçirip kurtulan; ancak önemli davranışsal ve bilişsel sekeli kalan çocukları ‘ensefalitis letarjika’ olarak tanımlamışlardır (7, 8). Sonraki dönemde bozukluğun organik kökenli olabileceği üzerinde durulmuş ve 1934’te Kahn ve Cohen tarafından tanımlanan ‘organik kökenli hareketlilik’in travma veya ensefalite bağlı beyin sapında meydana gelen hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür (9). 1947 yılında Strauss ve arkadaşları aşırı hareketliliği, dürtüselliği, şaşkınlığı, bilişsel yetersizliği olan çocuklarda beyin hasarı olduğunu belirtmişler ve bu durumu “minimal beyin disfonksiyonu, zedelenmesi veya hasarı” olarak tanımlamışlardır (10). 1962’de Clements ve Peters, hiperaktif çocukların sadece küçük bir kısmında beyin hasarı olduğunu saptamışlar; bazı yazarlar da hasar gösterilmedikçe beyin zedelenmesi denilemeyeceğini belirtmişlerdir (3). 1950’lerde bozukluğun oluşumundan nörolojik mekanizmaların sorumlu olduğu belirtilmeye başlanmış ve bozukluk ‘hiperkinetik dürtü bozukluğu’ olarak tanımlanmıştır. 1960’larda ise ‘minimal beyin disfonksiyonu’ tanımı kullanılmış ve bozukluğu açıklamak için çeşitli kuramlar ortaya atılmıştır. Gütülenmede eksiklik, duygular ve bilişsel işlevlerde denetim güçlüğü ve düşük uyarılma düzeyi ile ilişkili genetik bir durum olduğu belirtilmiş; stimulanların bozukluğun tedavisinde etkili olması bu durumu desteklemiştir (11, 12).

Bozukluğun bilimsel olarak sınıflandırma çalışmaları Dünya Sağlık Örgütü’nün 1965’de ICD-9’da (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması, International Classification of Diseases) ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nin 1968’de DSM-II’de (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) "Çocukluk Çağının

Hiperkinetik Sendromu” olarak tanımlanması ile başlamıştır. Eğer "Davranım Bozukluğu" ile birlikte ise "Hiperkinetik Davranım Bozukluğu" terimi kullanılmıştır (13). 1980’de DSM-III’te ‘Dikkat Eksikliği Bozukluğu’ terimi kullanılmış ve "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak alt gruplara ayrılmış, temel belirtiler dikkatsizlik, dürtüsellik ve huzursuzluk olarak tanımlanmıştır (14).

DSM-III-R’de bu bozukluk ilk kez “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmış ve 14 maddeden oluşan belirtilerden tanı için 8 belirtinin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi gerektiği belirtilmiştir (15). DSM-IV’de bozukluk yine “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu “ ismi ile tanımlanmış, ‘İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar’ kategorisinde, Yıkıcı Davranım Bozuklukları başlığı altına alınmıştır. DEHB-Dikkatsizliğin ön planda olduğu tip ve DEHB-Hiperaktivite ve dürtüselliliğin ön planda olduğu tip ve DEHB-Kombine tip şeklinde alt gruplara ayrılmış, tanı için dikkatsizlik ya da hiperaktivite/impulsivite alanları için tanımlanan 9 ölçütten en az 6’sının 6 ay süreyle var olması, bozukluğun 7 yaşından önce başlaması ve bulguların en az iki ortamda işlevsel bozulmaya yol açması gerektiği belirtilmiştir (16).

DSM-5’e gelindiğinde DEHB’nin yaşam boyu süren bir bozukluk olduğunun altı çizilerek bu bağlamda bazı değişiklikler yapılmıştır. DEHB, ‘Nörogelişimsel Bozukluklar’ kategorisine alınmış, erişkin DEHB’ye özgü örneklere de yer verilmiş, DEHB tanısı için dikkat eksikliği ve hiperaktivite/impulsivite alanlarında 17 yaş üstü için 6 kriter yerine, 5 kriterin karşılanması yeterli bulunmuş, dikkat eksikliği alt tipindeki olguların en azından okul döneminde değerlendirilebilmelerini sağlamak amacıyla başlangıç yaşı 7 yaşından 12 yaşa alınmış, DEHB’nin tanısasal geçerliliğinin çok yüksek olmasına rağmen, alt tiplerin geçerliliğinin düşüklüğü ve alt tip kavramının yıllar içinde değişkenlik gösterebileceği sebepleriyle ‘alt tip’ kavramı ‘görünüm’ ile değiştirilmiştir (1).

Diğer bir sınıflama sistemi olan ICD-10’daysa Hiperkinetik Bozukluk olarak adlandırılmış ve tanı alabilmesi için 5 yaşından önce belirtilerin başlaması, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunması ve aşırı motor hareketliliğin görölmesi belirtilmiştir. DSM’den farklı olarak, sıklıkla motor ve dil

gelişiminde de gecikme olduğu ICD-10'da ifade edilmiştir. ICD-10'da DSM-V ölçütlerine göre Davranım Bozukluğu (DB) eş tanısı alanlar, genel olarak aynı ölçütlere sahip olan Hiperkinetik Davranım Bozukluğu olarak tanımlanmıştır. ICD-10'da Hiperkinetik Bozukluk tanısı için üç boyutun (dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik) her birinden yeterli bir sayı olması şartı aranmaktadır (17).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

DEHB çocukluk çağının oldukça sık görülen bir nörogelişimsel bozukluğu olmasına rağmen, bugüne kadar yapılmış araştırmalarda değişik yöntem ve tanı ölçütleri kullanılması nedeniyle yaygınlığı %1-20 gibi geniş bir aralıkta değişen oranlarda bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan iki metaanaliz çalışmasında dünyadaki ortalama DEHB prevalansının %5,29 ve %5,9-7,1 olduğu saptanmıştır (2, 18, 19).

Hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalarda DEHB sıklığının erkeklerde kızlara kıyasla daha fazla olduğu; erkek/kız oranının epidemiyolojik örnekleme 3/1, klinik örnekleme ise 9/1 olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde klinik örneklem oranının yüksek olarak görülmesi; davranışsal semptomların erkeklerde, kızlara kıyasla daha sık olması ve bu nedenle tedavi başvurularının daha fazla olması sebebiyle olduğu düşünülmektedir (2).

Yapılan çalışmaların çoğunda dikkat eksikliği baskın tipin en sık alt tip olduğu ve bunu sırasıyla kombine tip ve hiperaktivite baskın tipin izlediği gösterilmiştir. Erkeklerde her üç tipin de kızlara kıyasla daha sık görüldüğü belirtilmiştir (19). Ülkemizde ise her iki cinsiyette de kombine tipin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (20).

### **2.1.4. Etiyoloji**

DEHB nörobiyolojik temellere dayalı nörogelişimsel bir bozukluktur. Genetik, çevresel ve biyolojik faktörlerin erken gelişim sürecindeki etkileşimi ile oluşan kompleks bir etiyoloji sorumlu tutulmaktadır.

#### **2.1.4.1. Genetik Faktörler**

DEHB'nin etiopatogenezinde genetik etkenlerin en temel rolü oynadığına dair kanıtlar her geçen gün daha da artmaktadır. Davranışsal genetik çalışmalara bakıldığında DEHB'li çocukların kardeşlerinde ve ebeveynlerinde DEHB görülme

sıklığının, normal popülasyona göre 2-8 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (21). Aile çalışmalarında saptanan genetik etkinin, çevresel faktörlerden ne derece etkilendiğini belirlemek için ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. Yapılan 20 ikiz çalışmasının değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında ortalama kalıtılabilirlik 0,76 olarak saptanmıştır (35). Evlat edinilen çocuklarda yapılan çalışmalarda; DEHB tanılı çocukların biyolojik anne babalarının evlat edinen ailelere kıyasla daha sık DEHB tanısı aldığı saptanmıştır (22).

Moleküler genetik çalışmaları 100'den fazla gen bölgesi ile DEHB arasında ilişki olduğunu göstermekle birlikte; çalışmalar daha çok dopaminerjik ve noradrenerjik sistemin işlev bozukluğuna odaklanmıştır (23).

DEHB'nin tek bir gen bölgesinden ziyade, birçok farklı gen bölgesi ile ilişkili karmaşık bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir (24). Özellikle DEHB'ye yol açan genler ve bu genlerin polimorfizmleri üzerinde durulmaktadır. Polimorfizmler, genlerde genetik çeşitliliğe yol açan değişikliklerden biridir. Bir gen bölgesinde genellikle farklı gen ürünlerinin ifade edilmesine neden olan, yapısal olarak farklı allellerin gözlenmesi polimorfizm olarak tanımlanmaktadır. Polimorfizm sonucunda, DNA'da bir değişiklik oluşabilir. Genin, mRNA ya da protein ürününün niteliği ve/veya niceliği değişebilir, böylece genetik hastalıklar oluşabilir (25).

Bu alanda en çok üzerinde durulan genler, Dopamin D4 reseptör geni (DRD4), Dopamin D5 reseptör geni (DRD5), Dopamin Transporter 1 (DAT 1), Dopamin Beta Hidroksilaz enzimi (DBH) ve Katekolamin N-Metil Transferaz (COMT) gibi dopaminerjik; Norepinefrin Transporter (NET) gibi norepinefrijenik; Serotonin Transporter Enzim (5-HTT) ve Serotonerjik Reseptör (HTR 1B ve 2A) gibi serotonerjik; CHRNA4 gibi kolinerjik ve SNAP 25 ve Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) gibi santral sinir sistemi gelişim yolak genleridir (26-28).

Dopamin D4 reseptör geninin (DRD4), 11. kromozom üzerine yerleşen 7-tekrar alleli DEHB'da en çok çalışılan ve DEHB etiyojisinde ümit veren bir genidir. Hiperaktivite ve DRD4 arasında bir ilişki olabileceği ilk olarak fare çalışmalarında gösterilmiştir. Farelerde DRD4 geni susturulduğunda dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı bulunmuştur. Sonucunda, farelerde yenilik arama davranışında azalma saptanmıştır. Bu da DRD4 geni ile insandaki yenilik arama davranışı

arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (29). Yapılan bir meta-analizde bu konuda yapılan 14 aile temelli çalışma ve 8 adet vaka kontrol çalışması değerlendirilmiş, DEHB ve DRD4 tekrar alleli arasında düşük de olsa, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (30).

Dopamin D5 reseptör geni (DRD5), 4. kromozomda yer almaktadır. Bu genin DEHB etiolojisinde minör bir rolü olabileceği; ancak ileri çalışmalara gerek duyulduğu bildirilmiştir (31, 32).

Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT 1), DEHB'nin etiolojisinden sorumlu olabilecek ana genlerden biridir. DAT, presinaptik nöronda yerleşmiş olup, dopaminin sitoplazmadan veziküle taşınmasından sorumludur. 5. kromozomda yer alan bu reseptör genin, 15. ekzonunda yer alan 40 bp'lik polimorfizm tanımlanmıştır (33). Yapılan çalışmada DAT geni 9T ve 10T allel polimorfizmleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (34). Özellikle aşırı hareketlilik-dürtüsellik ile DAT allel ekspresyonları arasında pozitif bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (35).

Aday genler arasında DRD4 ve DAT1 başta olmak üzere dopaminerjik genlerin en yüksek etki boyutuna sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak pek çok çalışmada DEHB'nin oluşumunda tek bir genin sorumlu olamayacağı, çok sayıda küçük, ama önemli genin çevresel faktörlerle etkileşiminin önemli olduğu bildirilmiştir (36).

#### **2.1.4.2. Çevresel Risk Faktörleri**

DEHB için genetik yatkınlık esas nedeni oluştursa da; genler etkilerini çevreyle ve diğer genlerle işbirliği içinde gösterebilirler. Farklı genlerin fiziksel, kimyasal ve psikososyal etmenler gibi birçok çevresel faktörle etkileşimi sonucu bozukluk ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörlerin bozukluğun gelişiminde temel bir etkiden çok, hazırlayıcı ya da ortaya çıkışını hızlandırıcı etki gösterdiği belirtilmektedir.

##### **2.1.4.2.1. Prenatal ve Perinatal Etkenler**

Perinatal dönemde maruz kalınan toksik, metabolik ve dolaşımsal etmenler, prematüre veya postmatüre doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişim geriliği (IUGR), perinatal anoksi, metabolik hastalıklar ve gebelikte sigara, alkol veya madde kullanımı, beyin gelişimini etkileyerek DEHB'ye yol açabilmektedir (37).

Hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde DEHB riskinin 2 kattan daha fazla arttığı gösterilmiştir (38). Hayvan çalışmalarında, prenatal dönemde, nikotinin beyin gelişimini etkilediği ve kalıcı kolinerjik ve serotonerjik hipoaktiviteye neden olduğu, bunun sonucunda dikkat ve öğrenmenin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (39). Annenin gebeliği esnasında alkol kullanımının DEHB'ye benzer bilişsel, davranışsal problemlere ve öğrenme güçlüklerine neden olduğu saptanmıştır. Perinatal anoksiye neden olan komplikasyonlar, kafa travması, menenjit, kurşun maruziyeti ve demir eksikliği de DEHB etiolojisinde rol aldığı düşünülen etmenler arasında yer almaktadır (37).

#### **2.1.4.2.2. Psikososyal Etkenler**

Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde hazırlayıcı veya hızlandırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Aile içi şiddet, geçimsizlik, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile, babada suç davranışları, annede psikiyatrik bozukluk ve çocuğun bakımevinde yetiştirilmesi gibi etkenlerin normal gelişimi olumsuz etkileyerek DEHB gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir.

Çalışmalarda, DEHB tanılı çocuğu olan ailelerde, kontrol grubuna kıyasla, anne başta olmak üzere ebeveynlerde psikopatolojinin ve kronik çatışmanın daha sık olduğu gösterilmiştir. Yetiştirme yurdundaki çocukların aşırı hareketli oldukları ve dikkat sorunları yaşadıkları gözlenmiş; bunun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Düşük gelir ve sosyoekonomik düzeyin DEHB gelişimiyle ilişkili olduğu da bildirilmiştir (40, 41).

#### **2.1.4.2.3. Toksinler**

Mineraller başta olmak üzere, çeşitli toksinlerin DEHB gelişiminde rollerinin olabileceği saptanmıştır. Araştırmalarda özgün bir toksin ile DEHB arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Toksinlerle ilişkili olarak literatürde, kurşun ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çokça bulunmaktadır. Kurşun zehirlenmesinde; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve huzursuzluk gibi belirtiler görülebildiği bildirilmiştir. Ancak DEHB tanısı olan çocukların çoğunun kurşun maruziyetinin bulunmadığı, uzun süre ve yüksek miktarlarda kurşunla karşılaşan bazı çocuklarda da bu belirtilerin görülmediği bildirilmiştir (37, 42).

#### 2.1.4.2.4. Diyet

Şekerler, esansiyel yağ asitleri, doğal salisilatlar, gıda boyaları gibi katkı maddelerinin DEHB belirtileri üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Gıda katkı maddelerinin ve doğal salisilatların yiyeceklerden çıkarılmasıyla oluşan Feingold diyeti ile ilgili ilk çalışmalar, diyetin hastalık belirtilerini azalttığını ileri sürmüştür. Fakat sonraki çalışmalar diyetten gıda katkı maddelerinin çıkarılmasının tedavide etkili olmadığını göstermiştir (43). Diyet ile DEHB ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçları tutarsız olmakla birlikte omega-3 gibi yağ asitlerinin kullanımının DEHB belirtilerini azaltabileceği ile ilgili bulgular saptanmıştır (44).

DEHB tanısı almış ergenlerle yapılan bir çalışmada hastaların %7'sinde obezite saptanmış ve obezitenin DEHB gelişim riskini iki kat artırdığına ulaşılmıştır. Bu durumun DEHB hastalarındaki yeme kontrolünün kaybına bağlı olabileceği belirtilmiştir (45).

**Tablo 1. DEHB ile İlişkisi Gösterilen Çevresel Risk Faktörleri (37)**

<b>Prenatal ve Perinatal Etkenler</b>	<b>Psikososyal Etkenler</b>	<b>Toksinler</b>	<b>Diyet</b>
Annenin Sigara, Alkol veya Madde Kullanımı <sup>a</sup>	Ailesel Zorluklar ve Düşük Gelir <sup>b</sup>	Organofosfatlı Pestisitler <sup>a</sup>	Nutrisyonel Eksiklikler (Örn; Kurşun, Magnezyum, Doymamış Yağ Asitleri) <sup>b</sup>
Maternal Stres <sup>a</sup>	Ebeveyn-Çocuk Düşmanlığı ve Çatışmalar <sup>b</sup>	Poliklorinli Bifeniller <sup>a</sup>	Besin Katkı Maddeleri (Örn; Şeker, Yapay Gıda Renklendiricileri) <sup>b</sup>
Düşük Doğum Ağırlığı ve Prematürite <sup>a</sup>	Ciddi Boyutta Erken Yoksunluk <sup>c</sup>	Kurşun <sup>a</sup>	Düşük/Yüksek İg G İçeren Gıdalar <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Risklidir, ancak kanıtlanmış nedensel risk faktörü değildir.

<sup>b</sup> İlişkilendirilmiştir, ancak henüz kanıtlanmış bir risk faktörü değildir.

<sup>c</sup> Olası nedensel risk faktörüdür.

Özet olarak; genç ve ileri anne yaşı, yetersiz anne eğitimi, ailede DEHB öyküsü, gebelikte sigara ve alkol kullanımı, enfeksiyon geçirme öyküsü, annede depresyon, stres ve kaygı, düşük folik asit düzeyi, erken doğum, doğum

komplasyonları ve neonatal komplasyonlar, düşük doğum tartısı, ebeveyn stresi, ebeveynlik tutumları, ebeveynde antisosyal davranışlar, ayrılıklar, parçalanmış aile, düşük sosyoekonomik düzey, evlat edinme, erken duygusal yoksunluklar ve ihmal, malnutrisyon, eser element ve poliansature yağ asitlerinin eksiklikleri DEHB ile ilişkili çevresel risk faktörleridir (46-50). Her ne kadar boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkı maddelerinin, şekerlerin ya da yüksek düzeyde kurşunun DEHB'ye neden olabileceği öne sürülse de bunlarla ilgili bilimsel kanıt yoktur (51-54). Tablo 1'de DEHB ile ilişkili olduğu saptanan çevresel risk faktörleri ve risk büyüklükleri yer almaktadır.

#### **2.1.4.3. Nörofizyolojik Faktörler**

Nörofizyolojik çalışmalar ve olay bağlantılı potansiyeller (Event Related Potential) DEHB'li bireylerde bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda DEHB'lilerde normal kontrollere kıyasla daha küçük N<sub>2</sub> ve P<sub>3</sub> amplitüdü olduğu ve bunun inhibisyon defisiti ile bağlantısının olabileceği vurgulamaktadır. Ayrıca metilfenidat tedavisi ile bu farklılıkların normalize edildiği gösterilmiştir (55, 56). DEHB'li bireylerde yapılan elektroensefalografi (EEG) çalışmaları, DEHB ile teta dalgalarında artış, alfa ve beta dalgalarında azalma arasında bağlantı olduğunu belirtmekte, yine psikostimulan tedavileri ile dalgaların normalize olduğu ve EEG paternindeki iyileşmenin tedaviye yanıtın prediktörü olabileceği iddia edilmektedir (57).

#### **2.1.4.4. Nörokimyasal Faktörler**

DEHB'nin nörokimyasal etiyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışan çalışmalar, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemin temel rol oynadığını ortaya koymuş, DEHB'nin oluşumunda katekolaminerjik sistemdeki işlev bozukluğunun rolü olduğunu ileri sürmüştür. Dopamin (DA) ve Norepinefrin (NE) düzeylerinin prefrontal kortekste normal düzeyde olması, yürütücü işlevler için gereklidir ve kortiko-striato-talamik bölgeler olarak adlandırılan, DEHB ile ilişkilendirilen bölgeler DA konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir (58). DEHB'de kortikostriatal yolakta azalmış DA salınımının, yürütücü fonksiyonlarda yetersizliğe, dikkatsizliğe ve dürtüselliğe yol açtığı gösterilmiştir (59).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise glutamatın prefrontal kortekste önemli bir DA düzenleyicisi olduğu ve DEHB etiyojisinde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (60). Bazı çalışmalarda, DEHB'li hastalarda anterior singulate korteks, prefrontal korteks ve striatum'da glutamat düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla artmış olduğu ve psikostimulan tedavisi ile glutamat düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (61, 62).

#### **2.1.4.5. Nöroanatomik Faktörler**

DEHB'li bireylerde yapılan çalışmalar sağlıklı kontrollere kıyasla, DEHB'li bireylerde total beyin hacminin %3-5 oranında daha az olduğunu göstermiştir. Çalışmalar; beyin hacmindeki bu azalmanın, özellikle sağ hemisferde ve frontal lobun prefrontal alanında belirgin olduğunu göstermekle birlikte; her iki hemisferde de olabileceğini göstermektedir (63). Total beyin hacmindeki azalmanın gri ve beyaz cevherde eşit oranda olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra; daha çok gri cevher hacminin azaldığını, beyaz cevher hacminin ise farklılaşmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (64).

DEHB'li bireylerde beyindeki hacimsel azalmanın, kortikal alanın yanı sıra korpus kallozum, serebellum ve striatal alanlarda da olabileceği belirtilmektedir (63, 65). Beyin bölgelerini inceleyen 14 çalışmanın incelendiği bir metaanaliz çalışmasında hacimsel kaybın özellikle sağ bazal gangliyon yapılarında olduğu ve büyüme ile kısmen düzeldiği bulunmuştur (66). Ayrıca yetişkin DEHB'lilerde hacimsel defisit striatal alandan çok, anterior singulat kortekste olduğu saptanmış, anterior singulat korteksteki hacim kaybının kalıcı DEHB belirtileri ile ilişkili olduğu ve stimulan kullanımının bu kaybı azaltarak yapısal normalizasyon sağladığı ileri sürülmüştür (67). DEHB'lilerde yapılan hacim, kortikal kalınlık ve kortikal yüzey alanı ile ilgili boylamsal çalışmalar, bu bireylerin otalama 2-5 yıl arasında değişen sürelerde gecikmelerinin olduğunu ve bu gecikmelerin en belirgin frontal, pariyetal ve süperior temporal beyin bölgelerinde olduğunu göstermiştir (68, 69). Uzun süreli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları özellikle frontal lob, serebellum, korpus kallozumun bazı bölümleri ve bazal gangliyonların hacimsel olarak DEHB'li olmayan bireylerden küçük olduğunu ve bu durumun pubertede aynen devam ettiğini ortaya koymuştur (70).

Beyaz cevher yapısını ayrıntılı olarak ortaya koyabilmek için kullanılan bir MR yöntemi olan Diffüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) çalışmalarında ise, DEHB’li olgularda beyaz cevher mikroyapısında atipik gelişimler gözlemlendiği ve bu durumun spesifik bir beyin bölgesinden çok, fronto-striatal, fronto-paryetal ve fronto-serebellar döngü başta olmak üzere tüm beyinde yaygın olarak gözlemlendiği belirtilmiştir (71).

Fonksiyonel MRG (fMRI) kullanılarak yapılan çalışmalarda ise; bilişsel kontrol gerektiren görevler sırasında fronto-striatal, fronto-paryetal ve fronto-serebellar bölgelerde azalmış aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Çocuk ve ergenlerle yapılan bir metaanalizde fMRI’da bilateral ventral dikkat ağında, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), inferior frontal korteks (IFC), bazal ganglia, talamus, anterior singulat korteks (ACC) ve supplemanter motor alanın (SMA) da içinde bulunduğu sağ fronto-temporo-pariyetal ağda aktivasyon azalması olduğu gösterilmiştir (36). Yirmi bir adet fMRI çalışmasını içeren başka bir metaanalizde de benzer şekilde; motor yanıt inhibisyonunda rol oynadığı bilinen sağ IFC, SMA, ACC, sol striatum ve sağ talamusta azalmış aktivasyon saptanmıştır. Ayrıca sağ serebellum ve sol cuneusta aktivasyon artışı olduğu gösterilmiş ve bu artışın, DLPFC-pariyeto-serebellar dikkat ağının frontal bölümündeki azalmış aktivasyona karşı kompanzasyon yanıtı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (72).

### **2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler**

DEHB’nin temel özellikleri; kalıcı ve sürekli dikkatsizlik örüntüsünün ve/veya benzer gelişim düzeylerindeki bireylere göre daha sık ve şiddetli hiperaktivite-impulsivitenin olmasıdır.

DEHB tanısı klinik bir tanı olup; alınan öykü ve muayene ile tanı konulmaktadır. Öykü alınırken çocuk/genç ve ailesi ile görüşülmeli, okul ve sosyal çevre gibi farklı kaynaklardan bilgi alınmalıdır. Hastanın şikâyetleri, şikâyetlerin şiddeti, zamansal ve mekânsal değiştirici faktörler, hastalığın öyküsü, hastanın işlevsellik düzeyi, gelişimsel öyküsü ve komorbiditeler dikkatle araştırılmalıdır. DEHB tanısı konulması amacıyla kullanılan bir ölçek olmasa da; semptom şiddetinin ölçülmesi, zihinsel gelişim düzeyinin saptanması ve akademik sorunların belirlenmesi amacıyla bazı ölçek ve testler kullanılabilir. DEHB tanısı konulması amacıyla kullanılan bir ölçek olmasa da; semptom şiddetinin ölçülmesi, zihinsel gelişim düzeyinin saptanması ve akademik sorunların belirlenmesi amacıyla bazı ölçek ve testler kullanılabilir.

DEHB tanısı temel olarak DSM ve ICD tanı kriterleri kullanılarak konulur. Tanı için DSM-V'teki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bölümlerindeki 9 belirtiden en az 6'sının bulunması, bu belirtilerin en az iki ortamda görülmesi, kronik seyretmesi, 12 yaşından önce başlaması ve işlevselliği bozacak düzeyde olması gerekmektedir. Tablo 2'de DSM-V'e göre DEHB tanı kriterleri yer almaktadır.

**Tablo 2. DSM-V'e Göre DEHB Tanı Ölçütleri**

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

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

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

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

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

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür (örn. dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, aklı başka yerde gibi görünür).

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağılır).

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzene koymakta güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn. okulda verilen görevler ya da ödevler, yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder (örn. okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).

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

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unuttandır (örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmede, faturaları ödemede, randevularına uymakta).

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

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

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

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

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşuturur durur ya da bir yerlere tırmanır (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

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

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

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken).

i. Çoğu kez başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığıının arasına girer ya da başkalarının yaptığıını birden kendi yapmaya başlar).

B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (örn. ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde eksikliği ya da yoksunluğu).

Olup olmadığını belirtiniz:

**Bileşik görünüm:** Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

**Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm:** Son altı ay içinde A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütleri karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

**Aşırı hareketliliğin / dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm:** Son altı ay içinde A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

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

**Orta derecede:** Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘ağır olmayan’la ‘ağır’ arasında orta bir yerdedir.

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

ICD-10’da ise bozukluk, ‘Genellikle Çocukluk ve Adolesan Döneminde Başlayan Davranışsal ve Emosyonel Bozukluklar’ başlığı altında “Hiperkinetik Bozukluk” olarak tanımlanmıştır. Ayrıca başlangıç yaşının 7 yaşın altında olması, IQ’nun 50’nin üzerinde olması, en az 6 aydır sürüyor olması ve işlevselliği en az iki ortamda bozuyor olması şartı vardır. Tablo 3’de ICD 10’a göre Hiperkinetik Bozukluk tanı kriterleri yer almaktadır.

**Tablo 3. ICD-10 Tanı Kriterleri**

**F90 Hiperkinetik Bozukluk**

G1. Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre evde dikkat, hareketlilik ve dürtüsellik (1), (2), (3) maddelerinde belirtilen belirgin anormallik,

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü;

- (a) kendiliğinden etkinlik süresinin kısa olması;
- (b) sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılma;
- (c) bir etkinlikten diğerine sık geçiş;
- (d) yetişkinlerin düzenlediği görevlerde süreklilik olmaması;

(e) ev ödevleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik varlığı.

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçünün olması

(a) uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşırı koşma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünme;

(b) kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;

(c) görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (örn. Sofrada, yolculukta, misafirlikte);

(d) sınıf içinde ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;

(e) sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma.

3. Ek olarak aşağıdaki dürtüsellik sorunlarından en az birinin olması;

(a) oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemede sıklıkla güçlük çekme;

(b) sıklıkla diğerlerinin konuşmalarını bölme, araya girme (örn. diğerlerinin oyun ya da konuşmalarını böler);

(c) sıklıkla soru tamamlanmadan yanıtlamaya çalışma.

G2. Okulda ya da kreşte dikkat ve hareketlilik anormalliklerinin yaş ve gelişim düzeyi için (1) ve (2) numaralı maddelerde gösterilebilirliği:

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi;

- (a) görevleri tamamlayamama;
- (b) yüksek oranda dikkat dağınıklığı (örn. çok sık dış uyaranlara yönelme);
- (c) seçenekler sunulduğunda etkinlikler arasında sık değişimler;
- (d) oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi;

2. Aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

<p>(a) serbest etkinliğe izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve aşırı hareketlilik (koşma zıplama gibi);</p> <p>(b) kurallı ortamlarda belirgin olarak elin ayağın durmaması;</p> <p>(c) görevler sırasında sıklıkla görevin kesilmesi;</p> <p>(d) oturması gerektiğinde sıklıkla oturamama;</p> <p>(e) sakince oynamada sıklıkla zorlanma.</p> <p>G3. Dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik sorunu doğrudan gözlenir. Çocuğun yaşı ve gelişimsel düzeyinden beklenene göre daha aşırı olmalıdır. Aşağıdakilerin birkaçı bulunmalıdır:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin hem öğretmen hem de anne baba tarafından doğrudan gözlenmesi,</li><li>2. Aşırı hareketlilik, işleri bitirmeden bırakma ya da görevleri erken terk etme, ev dışı ortamlarda ya da okulda (örn. klinik ortamda gözlenir),</li><li>3. Dikkate ilişkin psikometrik test becerisinde belirgin yetersizlik vardır.</li></ol> <p>G4. Yaygın gelişimsel bozukluk, mani, depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamaz.</p> <p>G5. Başlangıç yaşı yedi yaşından öncedir.</p> <p>G6. Süresi en az 6 aydır.</p> <p>G7. IQ 50 üzeridir.</p>
--

DEHB'nin yaşa göre klinik özelliklerine bakıldığında; bozukluğun belirtilerinde kısmi değişimler ve gelişmeler gözlenmektedir.

Olguların büyük kısmı okul çağında psikiyatriste başvurmakla beraber; bazı çalışmalar bebeklikte ve küçük yaş çocuklarda görülen bir takım özelliklerin ileride ortaya çıkabilecek DEHB ile bağlantısı olduğunu göstermiştir. Yaşından erken yürümeye, dil ve sosyal erken gelişim eşlik etmiyorsa, bu erken yürüme (1 yaşından küçük) muhtemel DEHB'nin öncül bir belirtisi olarak görülebileceği, yine aynı dönemde zor mizaç, uyku sorunları (uykuya dalma, sık uyanma, uyku süresi vs.) ve beslenme problemleri (emmeyi reddetme, gıdalarda seçicilik vs.) ile DEHB arasında bağlantı kurulabileceği belirtilmiştir (73, 74). Bebeklik ve çocukluk çağında görülen fiziksel gelişim ile motor ve dil gelişimi gecikmesinin ilerki yaşlarda ortaya çıkabilecek DEHB ile ilişkili olabileceğini ortaya koyan çalışmalar da vardır (46, 75). Genel gelişim, dil ve iletişim, sosyal ilişki, motor koordinasyon, dikkat ve aktivite, davranış, duygudurum ve uyku gibi alanların herhangi birinde sorun varsa diğer

boyutların da etkilenebileceği gündeme getirilmiş ve bu problemleri kapsayan bir kavram olarak ESSENCE'den (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Examination) söz edilmiştir (73).

Okul öncesi dönemde DEHB'ye özgü belirtiler görülmeye başlar, bu yaşlardan itibaren hem dikkat problemleri hem de hiperaktivite açık biçimde görülmekte ve mizaç problemleri eşlik etmektedir. Etkinliklere odaklanamama, kurallı oyunlara uyum sağlayamama, sık oyun değiştirme, kreş ve anasınıfında kurallara uymada güçlük çekme, arkadaş ilişkilerinde sorunlar, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, kazalara maruziyet, huysuzluk, gerginlik, öfke patlamaları ve uyku bozulukları bu yaşta sıktır (76).

Okul çağı, olguların çoğunun ilk psikiyatrik başvurularının olduğu dönemdir. Özellikle dikkat eksikliği baskın tip olan ve hafif hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri gösteren çocuklarda genellikle bu yaştan önce başvuru olmamaktadır. Çocuk okula başladığında kurallara uymakta zorluk, sınıfta oturmakta güçlük, ders esnasında gezinme, oturduğu yerde kıpırdanma, çok konuşma, aşırı koşuşturma, fevrilik, dersi dinlemekte ve öğrenmekte zorluk, dalmalar, eşyalarını sık sık kaybetme, yazı karakterinde bozukluk, arkadaş ilişkilerinde sorunlar, ödevlerini kendi başına tamamlayamama, günlük aktiviteleri organize edememe ve zaman-hız ayarı yapmakta güçlük gibi DEHB semptomları belirginleşir ve işlevsellikte bozulmalara yol açabilir (76).

Ergenlik dönemi, DEHB belirtilerinin büyük (%60-80) oranda sürdüğü ve mevcut problemlere yeni sorunların eklendiği bilinen bir dönemdir (77). Tipik gelişen bireylerde bile ergenlik döneminde, fiziksel gelişimin zihinsel gelişimden çok önde olduğu ve bağımsızlaşma - ebeveynlerden ayrışmanın yaşandığı, bağımsızlık savaşının verildiği bir dönemdir. DEHB'li bireylerin; planlama yetersizlikleri, zamanı kullanmada güçlükleri, önceliği ayırt etmede zorlukları, dürtü kontrol problemleri ve dikkat sorunları devam ettiğinden; tipik gelişen bireylere göre kendi hayatlarını planlamada daha fazla güçlük ve işlevsellik düşüş yaşamalarına yol açmaktadır. Bu dönemden önce daha az çalışarak başarılı olabilen, zekâ düzeyi parlak olan ergenlerde bile, ders yükünün ve sorumlulukların artması ile birlikte başarı seviyeleri düşebilmekte, mutsuzluk, özgüven eksikliği, düşük benlik saygısı, depresif belirtiler,

kaygı belirtileri ve intihar düşünceleri görülebilmektedir. Bu dönemde aşırı motor hareketlilik birçok olguda azalmakta, yerini içsel huzursuzluğa bırakmakta; ancak çok konuşma ve gürültücülük devam edebilmektedir. Dürtüsellik daha dirençli bir belirtidir ve ergenlikteki dürtüsel davranışlarda da bu durum farklı boyutlarda gözlenebilmektedir. Ergen DEHB'li bireylerde öfke patlamaları, engellenmeye toleransta azlık, çabuk provake olma, trafik kazaları, riskli cinsellik, internet bağımlılığı gibi sorunlar, tipik gelişen ergenlerle kıyaslandığında daha sık görülmektedir (78-81). Madde, sigara ve alkol kullanımı bu yaş diliminde, özellikle tedavi olmayan ergenlerde, normal ergenlere göre iki-üç kat daha yüksektir (82). Çocukluk çağında DEHB tanısı alanların %10'unun daha sonraki dönemlerde suç işleme öyküsü olduğu gösterilmiştir (83).

Çocuklukta DEHB tanısı alanların %50'sinin erişkinlikte de bu tanıyı aldıkları, bozukluğun iş hayatında, insan ilişkilerinde ve aile yaşantılarında çeşitli boyutlarda işlevsellikte düşmeye sebep olduğu, ayrıca erişkin DEHB tanılı hastaların başta kaygı bozuklukları, duyu durum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve dürtü kontrol bozuklukları olmak üzere %75'inde başka psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği bilinmektedir (83, 84).

DEHB'nin yol açabileceği tüm bu riskler, bozukluğun yaygınlığı ve kronik doğası göz önüne alındığında, hastalığın erken tanınmasının, uygun tedavilerin uygun süre boyunca uygulanmasının, tedavide birinci basamak hizmetler, ruh sağlığı hizmetleri, eğitim hizmetleri, sosyal hizmetler ve yasal perspektifler dâhil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşımın sürdürülmesinin ve bu bağlamda hastalığın etiolojisinin ve tedavisinin aydınlatılması konusunda yapılacak araştırmaların önemi büyüktür (85, 86).

### **2.1.6. Tedavi**

DEHB kronik seyreden, pek çok alanda işlevselliği etkileyen, davranışsal ve ruhsal ek sorunlarla birlikte görülebildiğinden; çok eksenli bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. DEHB kliniği ile başvuran kişilerde ayrıntılı psikiyatrik muayene ve mental durum değerlendirmesi yapılmalı, komorbid durumlar araştırılmalı, tedaviye başlanmadan önce hastanın semptomlarının şiddeti ve işlevselliği belirlenmeli, tedavi hedefleri hasta ve ailesi ile birlikte tedaviye başlanmadan belirlenmelidir. Tedavi

etkinliğinin takibinde davranışı ölçen ölçekler, klinik gözlemler, ebeveynlerin ve öğretmenlerin gözlemleri dikkate alınmalıdır. Dikkat, çok güvenilir olarak değerlendirilemese de nöropsikolojik testlerle takip edilebilir, ancak bu testler konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır.

Fizik muayenede özellikle nabız, tansiyon, boy ve kilo persentilleri kaydedilmelidir. Tedavi öncesi ve devamında rutin olarak gerekmeden EKG'nin, hastada kalp rahatsızlığı olduğunu düşündürecek öykünün, ailede ciddi kalp rahatsızlığı veya ani ölüm öyküsünün olması durumunda çekilmesi önerilmektedir. DEHB tedavi kılavuzlarının hemen hiçbirinde rutin laboratuvar tetkikleri önerilmemektedir (87).

Günümüzde DEHB tedavisinde ilaç tedavileri, etkinliği en çok kanıtlanan tedavi yöntemi olmakla beraber; psikoeğitim, psikososyal girişimler, davranışçı yöntemler, eğitim ile ilgili bilgilendirme ve yönlendirmeler de çok eksenli tedavinin ana hatlarındandır (84).

DEHB tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 6 yaş ve üzeri için kullanım onayı olan metilfenidat ve atomoksetin; 3 yaş ve üzeri için onaylanan, ancak Türkiye'de bulunmayan dekstroamfetamindir (88-90).

DEHB kılavuzlarında tedavi önerileri incelendiğinde, psikostimülanlar ilk sıra tedavi seçeneğidir. Ancak atomoksetin kullanımına dair kılavuzlar uyum içerisinde değildirler. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry), DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie) ve BAP (British Association of Psychopharmacology) kılavuzlarında atomoksetin DEHB'de ilk sıra tedavi seçeneği olarak geçmektedir (91).

Tedaviye başlandıktan sonra yan etkilerin izlemi her kontrolde gerçekleştirilmeli, tedavi rehberlerine göre değişmekle beraber, 3-6 ayda bir boy ve kilo, tansiyon ve nabız ölçülmelidir. Tedavide ilaç tatili konusunda kılavuzlar arasında fikir birliği yoktur. AACAP ve DGKJP kılavuzlarında ilaç tatili önerilirken, ESCAP (European Society of Child and Adolescent Psychiatry) kılavuzunda sadece büyüme geriliği varlığında önerilmekte, NICE ve CADDRA (Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance) kılavuzlarında önerilmemektedir.

DEHB tedavisi başlandıktan sonra, tedavi sürekli olarak uygulanmamalıdır; en azından her sene okula başlarken belirtilerin tekrar değerlendirilmesi, tedavi ihtiyacının ve müdahale edilmesi gereken durumların tekrar belirlenmesi gerekmektedir (92).

#### **2.1.6.1. Psikostimülanlar**

Psikostimülanlar DEHB tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan ilaç grubudur. Psikostimülanlar içinde metilfenidat, dekstroamfetamin, karışık amfetamin tuzları ve ön ilaç olan lisdeksamfetamin dimesilat yer almaktadır. Bu ilaçların kısa (etki süresi 4-6 saat) ve uzun (etki süresi 8-14 saat) etkili formları mevcuttur. Etki büyüklüğü açısından kısa ve uzun etkili formlar birbirine benzemektedir. Türkiye’de uzun ve kısa etkili metilfenidat bulunmaktadır.

Metilfenidatın prefrontal korteks ve striatumda, plazma membranında dopamin taşıyıcı (DAT) ve noradrenalin taşıyıcı (NET) proteinlerine bağlanarak bu monoaminlerin hücre içine geri taşınmasını inhibe ederek ve bu monoaminlerin sinaptik aralığa salınmalarını artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (93, 94). Ayrıca bu etkilere sekonder olarak kortikal alanlarda asetilkolin düzeyini arttırdığı da bildirilmiştir (95). Stimülanların dopamin ve noradrenalin kuvvetlendirici etkileri, spesifik ağlarda göreve özgü aktiviteyi artırır ve beyni daha verimli çalışır hale getirir (96). Okul çağı, ergen ve yetişkin DEHB olguları ile yapılan çalışmalarda metilfenidatın etki büyüklüğü 0,9 civarında bulunmuştur (97, 98).

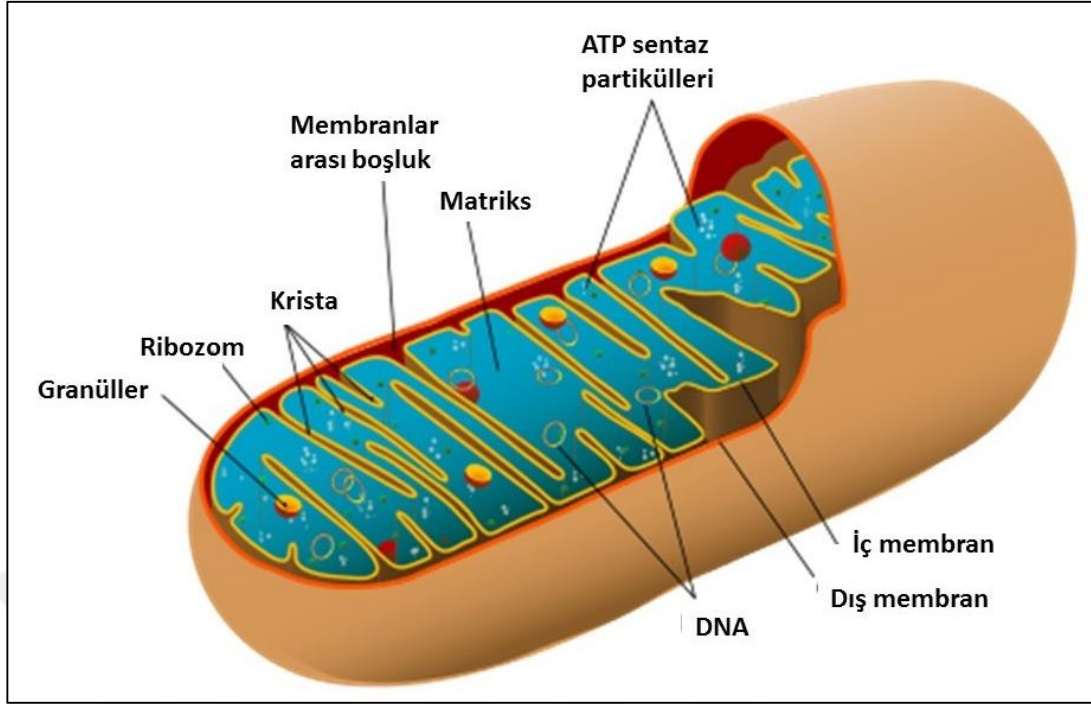
#### **2.1.6.2. Atomoksetin**

FDA tarafından 2002’de onaylanan ilk non-stimülan DEHB ilacıdır. Yüksek derecede selektif ve etkin presinaptik norepinefrin taşıyıcı inhibitörü olup, prefrontal kortekste dopaminin geri alımını NET üzerinden inhibe ederek PFK’te DA düzeyini arttırmaktadır. Birçok çalışmada atomoksetinin DEHB’de etkin bir tedavi sağladığı ve etki boyutunun 0,62-0,70 civarında olduğu bildirilmiştir (99-101).

## 2.2. Mitokondri

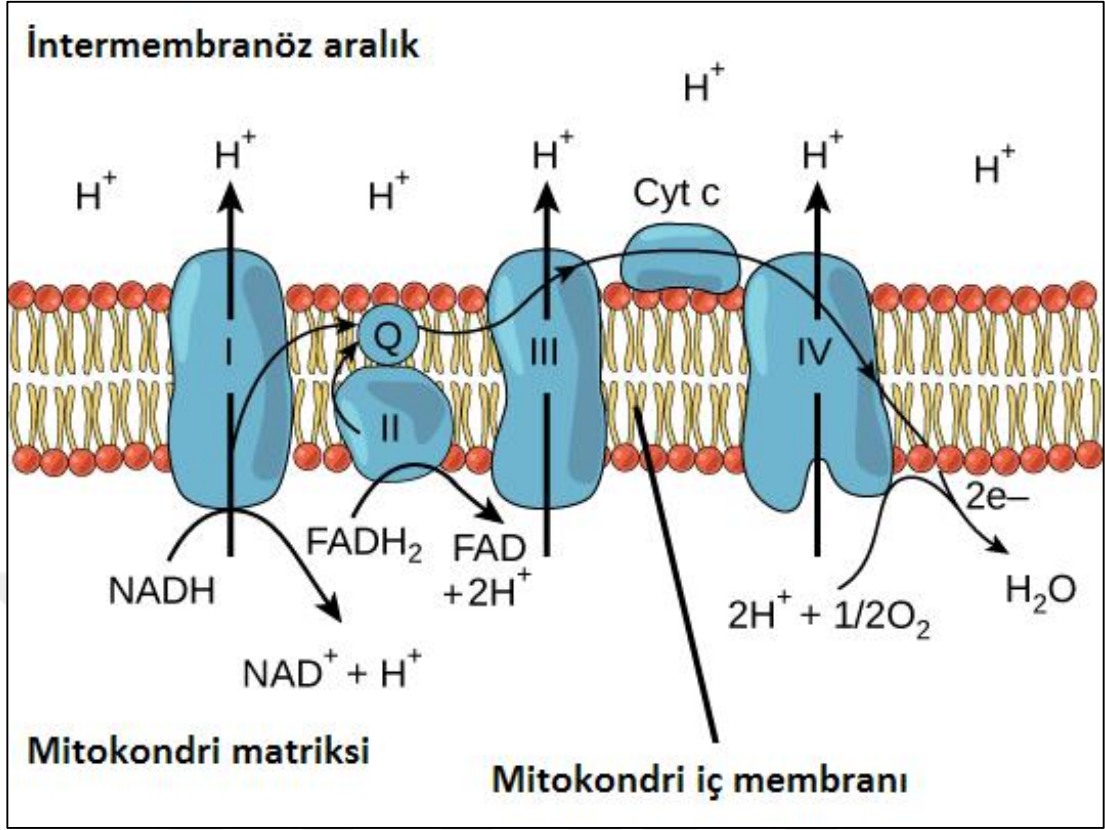
Mitokondri oksidatif fosforilasyonla ATP üretimini sağlayan, hücrel enerjinin kaynağı sayılan organeldir (102). Yağ asidi beta-oksidasyonu, trikarboksilik asit döngüsü (Krebs döngüsü), üre siklusu, aminoasit, kolesterol, yağ, steroid ve nükleotidlerin metabolizması gibi temel metabolik olaylar mitokondride gerçekleşir (103). Mitokondri, ayrıca apoptozda ve hücre bölünmesinde görev yapan sinyal transdüksiyon yolağında da görev yapmaktadır (104).

Mitokondrinin diğer organellerden farklı olarak, kendine ait genomu vardır. İnsanda olgun eritrositler dışında, tüm ökaryotik hücrelerde bulunurlar. Uzunluğu 1-7 mikrometre, çubuk şeklinde veya 2-3 mikrometre çapında küresel yapılardır. Kabaca dış membran, iç membran, krista, matriks ve membranlar arası boşluktan oluşmaktadır. Şekil 1'de mitokondrinin yapısı yer almaktadır. Mitokondri dış membranı porin adı verilen kanal proteinleri içerir; bu proteinler 5000 dalton ve daha küçük moleküllerin, iyon ve metabolitlerin serbest difüzyonunu sağlar. Çekirdek genomu tarafından üretilen proteinler mitokondri dış membranından TOM/TIM protein kompleksi üzerinden geçerler. Mitokondri iç membranı, krista olarak tanımlanan katlantılar sayesinde yüzey alanını arttırır. İç membran, seçici geçirgen yapıda olup, protein ve metabolitlerin matrikse taşınması için spesifik mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmalar genellikle taşıyıcı protein yapılarından oluşmaktadır. Büyük moleküller ATP bağımlı aktif transport yoluyla matrikse alınırlar (105). Mitokondri matriksi ve sitozol arasında sürekli olarak madde alışverişi olur.



**Şekil 1. Mitokondrinin Yapısı (106)**

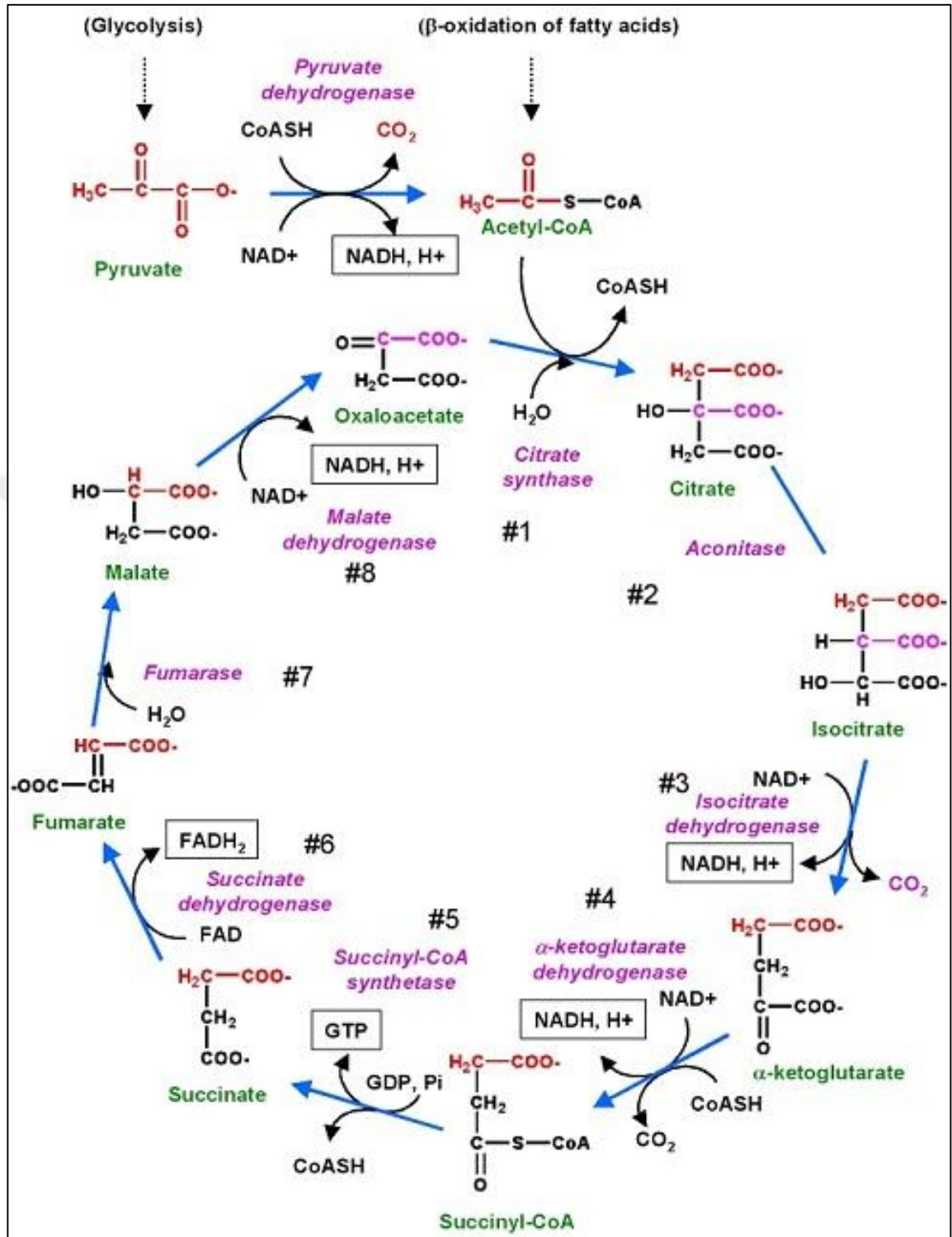
İnsan hücrelerinde farklı sayılarda mitokondri bulunmaktadır. Bu sayı 1000 ile 100.000 arasında değişebilmekte ve dokular arasında farklılık gösterebilmektedir. Sinir hücreleri, iskelet kas ve kalp kası hücreleri gibi yüksek enerjiye ihtiyacı olan dokularda daha fazla sayıda mitokondri mevcuttur. Bu sebeple mitokondri sayısı ve mitokondrideki kristaların yoğunluğu; hücrenin metabolik aktivitesi ile doğru orantılıdır. Mitokondriler hücre içinde mikrotübüller üzerinden hareket ederler ve enerji ihtiyacı olan bölgeye yerleşirler. Enerji üretiminde son basamak olan elektron transport zinciri mekanizması mitokondri iç membranında yer almaktadır. Şekil 2’de elektron transport zinciri görülmektedir. Bu mekanizma beş enzim kompleksinden oluşmaktadır ve her bir kompleks birçok alt-ünite içermektedir (107).



Şekil 2. Elektron Transport Zinciri Mekanizması (108)

Mitokondri matriksi içinde, piruvat, aminoasit ve yağ asitlerinin metabolizması sonucunda ortaya çıkan asetil koenzim A, Krebs siklusuna girerek oksidasyona uğrar. Bu siklusta karbondioksit, indirgenmiş flavin adenin dinükleotit ( $\text{FADH}_2$ ) ve nikotinamid adenin dinükleotit ( $\text{NADH}$ ) oluşur (109). Krebs siklusu Şekil 3'te yer almaktadır.

Yüksek enerjili elektronlar;  $\text{FADH}_2$  ve  $\text{NADH}$  ile taşınarak mitokondri iç membranında bulunan proteinler aracılığıyla oksijene ( $\text{O}_2$ ) ulaştırılır ve su ( $\text{H}_2\text{O}$ ) oluşur. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması sırasında oluşan  $\text{NADH}$  ve  $\text{FADH}_2$  mitokondrinin iç membranında yer alan kompleks I ve kompleks II'ye elektron sağlar. Respiratuar zincirdeki enzim komplekslerinin alt-üniteleri hem çekirdek DNAsı (nDNA) hem de mitokondrial DNA (mtDNA) tarafından kodlanmaktadır.



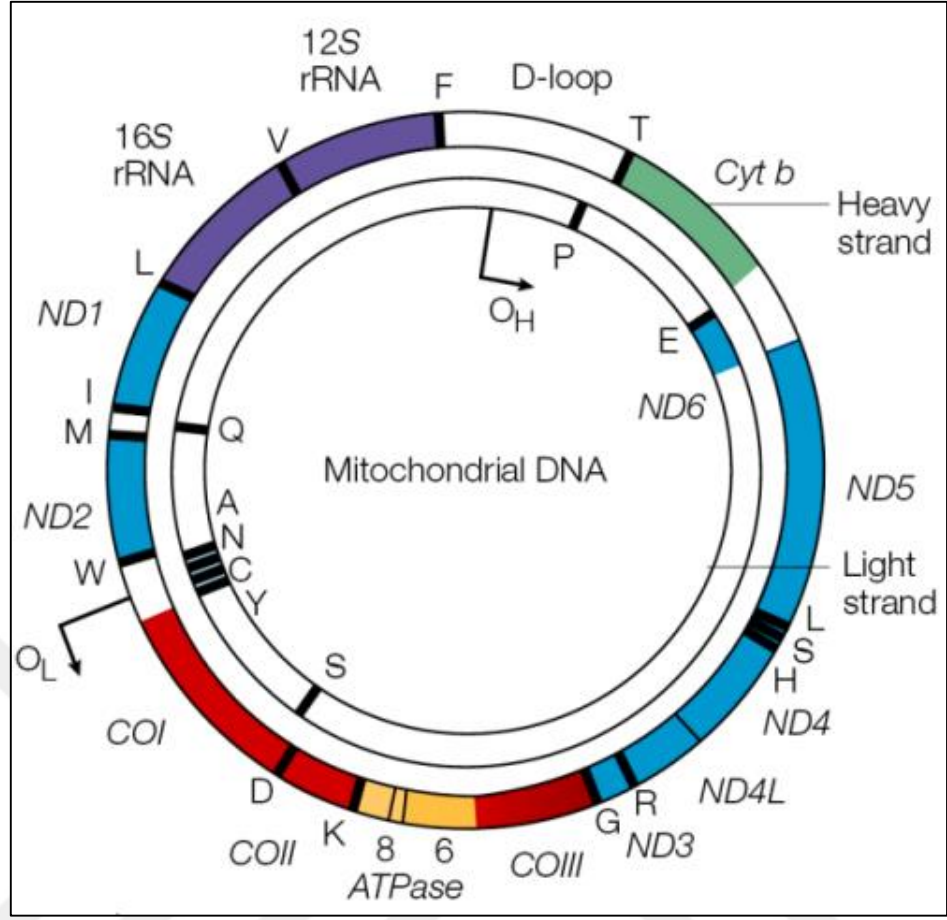
Şekil 3. Krebs Siklusu Mekanizması (135)

Kompleks I, 7 adeti mtDNA tarafından kodlanan toplam 45 alt-üniteden oluşmaktadır. Kompleks II ise 4 alt-üniteden oluşmaktadır ve tümü nDNA tarafından kodlanmaktadır. Bu kompleks, süksinatın fumarata oksidasyonunda katalizör görevi görür. Elektrokimyasal fark doğrultusunda ve iki hareketli elektron taşıyıcı olan ubikinon ve sitokrom c ile elektronlar, kompleks III ve kompleks IV'e ulaştırılır. Kompleks III; ubikinondan sitokrom c'ye elektron transferini sağlar. Kompleks III'ü oluşturan 11 alt-üniteden; sadece sitokrom b, nDNA tarafından kodlanırken, diğerleri mtDNA tarafından kodlanırlar. Kompleks IV elektron transport zincirinin son parçası olup, sitokrom c'nin O<sub>2</sub>'yi indirgemesinde katalizör görevi görür. Kompleks IV, 13 alt-üniteden oluşur ve bunların 10 adeti nDNA tarafından, 3 adeti de mtDNA tarafından kodlanmaktadır. Kompleks V (ATP sentetaz) ise 16 alt-üniteden oluşur ve ikisi mtDNA tarafından kodlanırken 14 tanesi nDNA tarafından kodlanır.

Elektron transportundan sağlanan enerji; kompleks I, III ve IV tarafından mitokondri matriksinden membranlar arası boşluğa proton (H<sup>+</sup>) pompalamak için kullanılır. Matriksteki protonlar intermembranöz aralığa gönderilir ve sonuçta proton gradienti oluşur. İntermembranöz aralıkta toplanan protonlar, kompleks V (ATP sentetaz) tarafından matrikse geçirilirken Adenozin trifosfat (ATP) açığa çıkar. Bu olay, oksidatif fosforilasyon olarak adlandırılır. Oluşan ATP, sitozolde bulunan Adenozin difosfat (ADP) ile adenin nükleotid translokator yardımıyla değiştirilir. Sonrasında ATP, sitozolde enerji gerektiren işlemlerde kullanılır (110-112).

### 2.2.1. Mitokondriyal DNA

İnsan mitokondri genomu 16569 baz uzunluğunda, sirküler ve çift zincirli bir yapıdan oluşmaktadır (102). İki zincirden biri hafif zincir, biri de ağır zincir olarak tanımlanır ve dansitelerine göre ayırt edilir. Mitokondriyal DNA'nın yapısı Şekil 4'te görülmektedir. Mitokondri genomundaki 13 gen oksidatif fosforilasyon mekanizmasından sorumlu polipeptitleri üretirken, 2 gen rRNA, 22 gen de tRNA üretiminden sorumludur. Kodlanmayan bölge (displacement loop), yaklaşık 1100 baz uzunluğunda, gen içermeyen ve ileri derecede polimorfizm gösteren, ağır zincir replikasyonundan sorumlu bölgedir. Diğer mitokondriyal proteinler, çekirdek DNA'sından kodlanır, sitoplazmada sentezlenerek mitokondriye alınır (113).



**Şekil 4. Mitokondriyal DNA'nın Yapısı (135)**

Mitokondriyal kalıtım, Mendelyen kalıtım paternine göre farklılıklar göstermektedir. Bunlardan en önemlisi mtDNA'nın maternal kalıtım göstermesidir. Spermin sitoplazma içermemesi ve mitokondrilerin fertilizasyona katılmayan kuyruk kısmında toplanması nedeniyle zigottaki mitokondriler sadece ovuma aittir. Anne tüm çocuklarına mtDNA'sını aktarırken, sadece kız çocuklar bunu ikinci kuşağa aktarır (114, 115). İkincisi ise mtDNA'nın poliploid yapı göstermesidir, yani bir hücrede binlerce mtDNA kopyası bulunabilmektedir. Ayrıca, replikasyon ve transkripsiyon mekanizmaları mitokondride beraber yürümektedir. Mitokondriyal genom ve çekirdek genomu farklı selüler kompartmanlarda gerçekleşmekte; fakat her iki mekanizma da mitokondrinin normal işleyişi için fonksiyon göstermektedir (116).

Poliploidi zemininde mitokondri genomunda homoplazmi ve heteroplazmi gözlenir. Homoplazmi, mitokondri kopyalarının birbirleriyle aynı dizilimde olması; heteroplazmi ise mitokondri kopyalarının birden fazla çeşitlilikte dizi yapısı içermesidir. Özellikle mitokondriyal hastalıklar için mtDNA ile yapılan analizlerde

heteroplazmi oranı, hastalığın ortaya çıkması açısından önemlidir. Mitokondriyal genomdaki delesyonlar için eşik değerin yaklaşık %60, tRNA mutasyonları için ise %90'ın üzerinde olduğuna inanılmaktadır (117, 118). Mutant DNA yüzdesi ile hastalığın şiddeti arasında da bir korelasyon mevcuttur (119). Heteroplazmi düzeyindeki değişikliğe göre belirtilerin başlangıç zamanı, progresyonu ve hastalık şiddeti değişebilmektedir (110, 115, 120).

Mitokondriyal genom polimorfiktir, yani aynı etnik gruptaki bireyler arasında dahi, mtDNA diziliminde farklılıklar mevcuttur (115, 121). Ayrıca fonksiyon bozukluğu potansiyeli, çekirdek DNA'sından daha fazladır. Mutasyonlar, çekirdek DNA'sına göre 7-10 kat daha fazla görülür ve yaşlanmayla birlikte bu mutasyonlar artar (122). Mutasyonun fazla görülmesinin nedenleri arasında; mtDNA'nın koruyucu histonlarının olmaması, ortamda oksijen radikallerinin yoğun olması ve birçok metabolitin bulunması, koruyucu mekanizmaların ve onarım mekanizmalarının yetersiz olması sayılabilir (123).

Mitokondri genomu, mitokondri matriksi içerisinde "Nükleotid" adı verilen özel yapılar şeklinde organize olmuştur. Bu yapı, hücre çekirdeğine eşdeğer niteliktedir ve prokaryotlarda da bu yapı bulunmaktadır. Nükleotidler, nükleik asitlerin yanı sıra mitokondriyal transkripsiyon faktör A (TFAM), mitokondriyal tek zincir bağlayıcı protein (mtSSBP) ve helikaz gibi protein yapıları da bünyesinde barındırmaktadır (124). Her mitokondrideki nükleotid yapısı dokudan dokuya farklılık göstermektedir. Nükleotitler, mtDNA'nın organize olmasını sağlar ve heteroplazmi oranının belirlenmesinde önemlidir. Her nükleotit 5-7 arasında mtDNA kopyası içerir ve yaklaşık 70 nm çapa sahiptir (125).

### **2.2.2. Mitokondriyal DNA Replikasyonu**

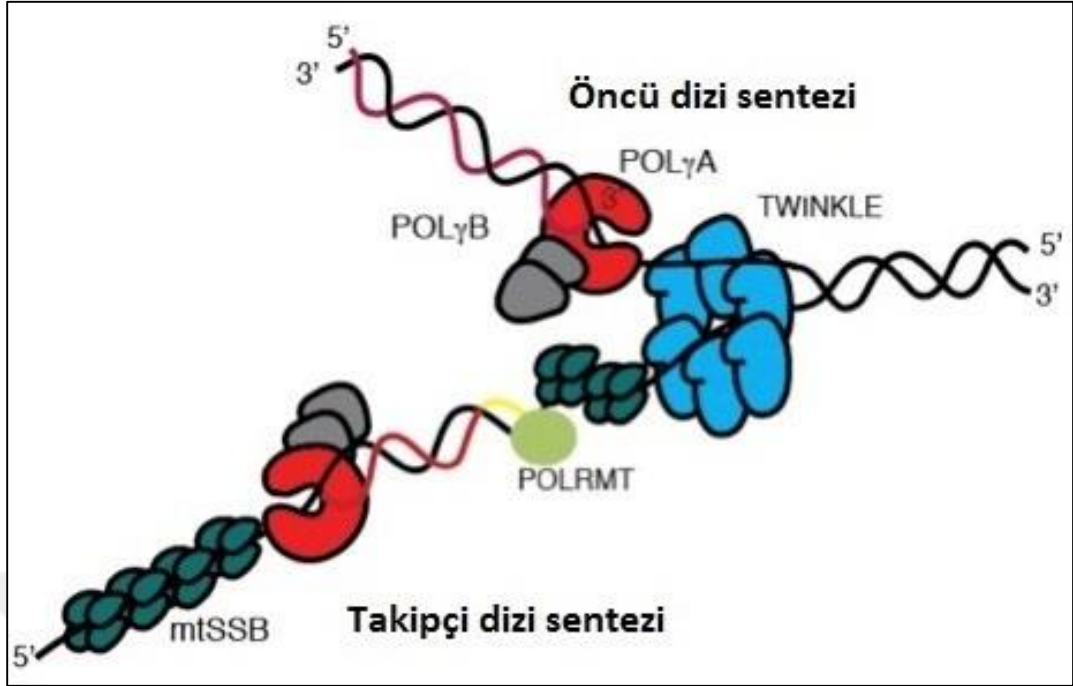
Replikasyon mtDNA'da, çekirdek DNA replikasyon mekanizmasından bağımsız olarak gerçekleşmektedir (126). Buna rağmen, mtDNA ile etkileşen faktörlerin birçoğu çekirdek DNA'sından sentezlenir ve bu durum çekirdeğin mtDNA kopya sayısının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu gösterir. Bölünemeyen hücrelerde de mitokondriyal replikasyon mevcuttur (127). Mitokondriler, hücre bölünmesi sırasında rastgele dağılım gösterir ve mitoz bölünme sırasında yavru hücrelere eşit olarak dağıtılmaz (114, 126). Transkripsiyon ve

replikasyon, mitokondride birlikte gerekleŖtiđi için, transkripsiyondan sorumlu proteinler aynı zamanda replikasyonda da görev yapmaktadır (126).

DNA polimeraz  $\gamma$  (POLG) insan mitokondrisinde bulunduğu bilinen tek DNA polimerazdır. Bu enzim heterodimerik kompleks yapıdan oluŖmakta olup, 120-140 kDa'luk katalitik unite ve 35-50 kDa'luk aksesuar subünite içermektedir (128). Aksesuar subünite, hem RNA primerine hem de çift zincirli DNA'ya bağlanma özelliği göstermektedir (129, 130). Mitokondriyal genomun replikasyonunun sürdürülmesinde ve mtDNA'nın onarımında POLG önemli rol oynamaktadır.

Mitokondriyal tek zincirli DNA bağlayıcı protein (mtSSBP) ve mitokondriyal helikaz enzimi beraber alıŖarak replikasyon sırasında mtDNA'nın stabilizasyonunu sağlar. Mitokondriyal TFAM, nükleotit yapısının esansiyel bir komponenti olup, transkripsiyonun ve replikasyonun baŖlaması için gereklidir. Ayrıca mitokondriyal genom üzerindeki D-loop bölgesi üzerinden protein bağlayıcı etki gösterir. Total TFAM düzeyinin anlamlı düzeyde mtDNA kopya sayısı ile iliŖkili olduğu daha önce yapılan alıŖmalarda gsterilmiŖtir (131). TFAM promotor bölgesi Sp1, nükleer respiratuar faktör 1, nükleer respiratuar faktör 2 ve hStaf/ZNF143 proteinleri tarafından düzenlenmektedir (132, 133). Mitokondriyal replikasyonda TFAM'ın rolü tam olarak netleŖmemiŖ olup, daha fazla araŖtırmaya ihtiyaç vardır. Mitokondriyal DNA replikasyon mekanizması Ŗekil 5'te yer almaktadır.

Mitokondriyal genomun replikasyonunun düzenlenmesi, mitokondri biyogenezinin önemli bir kısmını oluŖturmaktadır. Peroksizom proliferatör aktive edici gama koaktivatör 1 alfa, peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR $\gamma$ ) ve tiroid hormon reseptörü ile etkileŖmesi; nükleer respiratuar faktör 1, nükleer respiratuar faktör 2 ve TFAM'ın ekspresyonlarını artırarak mitokondri biyogenezinde anahtar rol oynamaktadır (134). Tiroid hormon reseptörleri, mitokondri genomundaki tiroid hormon cevabı elementi dizileri üzerinden mitokondriyal transkripsiyonu ve replikasyonu arttırarak mitokondri biyogenezini düzenler (135). Nitrik oksit de vazodilatör etkisinin yanında, mitokondri biyogenezini arttırmaktadır (136). Mitokondriyal biyogenezin, belirtilen anahtar oyuncular ve kontrol mekanizmaları dıŖında, farklı düzenleyici kaskatlarla da etkileŖimde olduğu tahmin edilmektedir.



**Şekil 5. Mitokondriyal DNA Replikasyon Mekanizması (137)**

Güncel olarak mtDNA için tanımlanmış iki farklı replikasyon modeli vardır. Asenkronize yer değiştirme mekanizması iki adet tek yönlü, birbirinden bağımsız orijin içerir. Bu modele göre ağır zincir dizisi, hafif zincir dizisinin replikasyon orjinine ulaşana dek sentezlenir ve sonrasında hafif zincir dizisinin sentezlenmesi karşı yönde başlar (137). Bu mekanizmaya alternatif olarak, öncü ve takipçi diziler birleşik şekilde tek yönlü olarak sentezi gerçekleştirmektedir (138). Daha önceki araştırmalar da her iki mekanizmanın da mtDNA replikasyonu sırasında aynı anda görülebildiği ve bu mekanizmalar üzerindeki değişimlerin mtDNA kopya sayısını etkilediğini göstermiştir. Ölçülen mtDNA kopya sayısı, mitokondride bulunan mtDNA molekülünün uzunluğunu değerlendirmektedir. Bu döngüde öncelikle önemli olan mtDNA'nın sentez ve degradasyon hızları hakkında bilgi sahibi olmaktır. İlk olarak 3H-metiltimidin testi ile DNA sentez düzeyi gösterilebilmektedir. Düşük düzeydeki 3H-metiltimidin geri Emilimi, azalmış mtDNA döngüsü ve yaşlanma ile ilişkilidir (139).

## **2.3. Mitokondrial DNA ve DEHB Arasındaki İlişki**

### **2.3.1. Mitokondrial Hastalıklar**

Mitokondrial hastalıklar; anormal ETZ yapısı, fonksiyonu ve mtDNA/nDNA hasarı sonucu oluşabilmektedir. Bu hastalıklardan, Leber'in Herediter Optik Nöropatisi, MT-ND1 (Nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase 1) gen mutasyonlarıyla ilişkili; miyopati ve diabetes mellitusun yer aldığı, mitokondrial tRNA'daki nokta mutasyonlarla açıklanan bir hastalıktır (140, 141). Mitokondrial Kronik Progresif External Oftalmopleji, mitokondrial tRNA mutasyonları ve ND5 T-C polimorfizmi ile ifade edilir (142). Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalomyopati, heteroplasmik tRNA mutasyonları ile ilişkilidir, nDNA mutasyonu sonucu mtDNA etkilenir (143). LRPPRC (Lösin-rich pentatricopeptide repeat cassette), mitokondrial genomla etkileşime geçen nükleer bir gendir. Mutasyonu sonucu, mitokondrial cytochrome c oxidase 1 (MT-CO1) translasyonu azalır, etkilenen organlarda oluşan mitokondrial defekt sonucu, yüksek enerji ihtiyacı olan bölgelerin ihtiyacı karşılanamaz (144).

### **2.3.2. Oksidatif Stresin DEHB'deki Rolü**

DEHB etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte etiyojisi hakkında birtakım hipotezler mevcuttur. Etiyojide prefrontal kortekste ki noradrenerjik ve dopaminerjik devrelerdeki nöronal aktivite bozuklukları üzerinde durulmaktadır (37). DEHB ile ilişkilendirilebilecek diğer etiyojistik mekanizmalar hakkında da birçok araştırma bulunmaktadır. DEHB etiyojenezinde özellikle oksidatif stres üzerine olan çalışmalar yoğunlaşmaktadır (145).

Hücre sel metabolizmada, normal oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları enerji üreterek ürün oluşumu sonucunda toksik metabolit oluşumuna sebep olur. Bunlara reaktif oksijen türevleri (ROS) adı verilir. Normal oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları, son derece anstabil dir ve oksidatif stres oluşumuna sebep olur. Oluşan oksidatif stres, hücre sel proteinlere, lipidlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar verir (146).

Oksidanların zararlı etkilerine karşı, organizma kendisini savunmak için antioksidanları üretir. Antioksidanlar, oksidanların etkilerini yeterli miktarda karşılayamadığı zaman, oksidatif stres meydana gelir (147). Beyin dokusu, serbest

radikallerin etkisiyle oluşan oksidatif strese oldukça hassastır. Bunun sebebi ise beynin yüksek miktarda olan enerji ihtiyacına rağmen antioksidan savunmasının orta düzeyde kalmasıdır (148).

DEHB patofizyolojisinde, doğum komplikasyonları, gebelikte yaşanan maruziyetler, kurşun, tarım ilaçları, bifosfanol ve diğer toksinlere maruziyet söz konusudur (149). Hem genetik hem de çevresel risk faktörleri; oksidatif stres faktörlerini artırarak DEHB gelişimine sebep olabilir. DEHB grubunda, kontrol grubuna göre oksidatif stres parametrelerinden Total Oksidan seviyesi (TOS) (150), Psödokolinesteraz (151), Nitrik Oksit Sentaz, Adenozine Deaminaz, Ksantin Oksidaz (152) enzimlerinde yükseklik, Nitrik Oksit ve Malonildialdehit seviyesinde yükseklik (153) saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında antioksidan olan omega-3 yağ asidi (154) ve N-asetilsistein'in (NAC) (155) tedavideki etkinliği üzerine olan çalışmaların bir kısmında semptomatik iyileşme saptanmıştır.

### **2.3.3. Mitokondrial Disfonksiyonun Nöropsikiyatrik Hastalıklardaki Rolü**

Mitokondri, reaktif oksijen türevlerine (ROS) karşı oldukça hassastır. Oksidatif stresle birlikte pirüvat dehidrojenaz (PDH) aktivitesinin azaldığı, stres sonucunda oluşan süperoksitin (156) Kompleks I, III ve V'in aktivitesini bozduğu ve oluşan mitokondrial disfonksiyon neticesinde ATP üretiminin azaldığı saptanmıştır (157). Ayrıca mitokondride yer alan Kompleks I ve III'ün de ROS üreterek oksidatif stresi artırıcı etkisinin bulunduğu kanıtlanmıştır (156, 158). Oksidatif stresin, mitokondrial disfonksiyona yol açabilmesi gibi; mitokondrial hasarın da oksidatif strese sebep olarak ROS'u artırabildiği bir gerçektir. Sonuçta, oluşan mitokondrial disfonksiyon; apoptosise veya nörodejenerasyona sebebiyet verebilir (159).

Mitokondrial disfonksiyon; anormal mitokondrial morfoloji ve morfometri ile değişmiş metabolik aktivite olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş mitokondrial ETZ fonksiyonları ve azalmış PDH neticesinde, hücrel enerji üretiminin bozulması sonucu oluşan nörodejenerasyona bağlı olarak gelişen mitokondrial disfonksiyonun nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol aldığı ileri sürülmüştür (160).

Özellikle Alzheimer hastalığı ilgili olarak mtDNA'da morfometrik değişimler gösterilmiştir (161). Mitokondrinin, sinir sistemi esas önemi, sinaptik ileti için gerekli

enerji ihtiyacını sağlamasıdır. Birçok çalışmada, sinir sisteminin mitokondriyal enerji döngüsündeki bozulmanın, Alzheimer hastalığının fizyopatolojisinde yer alan  $\beta$ -amiloid ve nörofibriler yumak oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (162).

Nörodejeneratif hastalıklar grubundan Huntington hastalığı ile ilgili, yapılan bir çalışmada, mtDNA kopya sayısının hastalık öncesinde, hastalığın başlangıcında ve sonrasında nasıl değiştiğine dair veriler elde edilmiştir. Klinik bulguları henüz ortaya çıkmamış, fakat aile öyküsü olan ve kendisinde de artmış CAG tekrarı tespit edilmiş hastalarda mtDNA kopya sayısında artış, kliniğin kendini göstermeye başladığı dönemde olan hastalarda mtDNA kopya sayısında azalma, uzun dönem takiplerde ise mtDNA kopya sayısında daha büyük bir azalma gösterilmiştir (163).

Parkinson hastalığı için, hem periferik kan hem de beyin dokusunda yapılmış birçok çalışmada; azalmış mtDNA kopya sayısının, hastalık gelişme riskinin saptanmasında kullanılabilecek önemli bir biyomarker olduğu belirlenmiştir (164).

Mitokondrial disfonksiyonun birçok psikiyatrik rahatsızlıkta rol oynadığı kanıtlanmıştır (165). Şizofreni (166-168), Bipolar affektif bozukluk (169, 170) ve Major depresif bozuklukta (171-173) mitokondrial disfonksiyon varlığı gösterilmiştir. Psikiyatrik rahatsızlıklar ile mitokondrial hastalıklar arasında da yüksek oranda komorbidite saptanmıştır (174).

Kronik strese maruz bırakılan farelerin dokularından yapılan analizlerde mtDNA kopya sayısında artış tespit edilmiştir. Majör depresif bozukluk (MDB) ile takip edilen hastaların tükürük ve kanından yapılan araştırmalarda, bu hastalardaki mtDNA kopya sayısı kontrol grubundakilerden daha yüksek olarak bulunmuştur (175).

Bipolar afektif bozuklukta (BAB), hastalığın fizyopatolojisinde mitokondriyal disfonksiyonun etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (176-178). BAB tanılı hastalarda, mtDNA kopya sayısı değişikliklerine yönelik olarak periferik kanda yapılan iki çalışmada anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır; fakat bir çalışmada BAB tanılı hastalardan alınan postmortem beyin dokusundan izole edilen mtDNA'dan yapılan ölçümlerde, mtDNA kopya sayısında kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir (179-181).

Şizofreni hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında beyin dokularındaki ve periferik lenfositlerdeki mtDNA kopya sayısının belirgin şekilde düşük olduğu saptanmış; bu durum şizofreni patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyonun potansiyel bir rol oynadığını göstermiştir (182-185). Bununla birlikte, iki postmortem çalışmada beyin dokularında anormal bir mtDNA kopya sayısı bildirilmemiştir (180, 181).

Nörogelişimsel bir hastalık olan Otizm Spektrum Bozukluğunda (OSB) yapılan çalışmalarda PDH enziminin düşük bulunması, ETZ'deki Kompleks I, III ve V'in aktivitesinde azalma saptanması (186-188), mtDNA kopya sayısının kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanması (189); etiopatogenezde suçlanan oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonu doğrulamaktadır. Bu çalışmalar, mitokondriyal disfonksiyonun psikiyatrik rahatsızlıkların etiyolojisinde rolünün olabileceğini göstermektedir.

#### **2.3.4. DEHB ve Mitokondriyal Disfonksiyon**

DEHB etiopatogenezinde oksidatif stresin yer aldığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Oksidatif stres biyomarkerları hastalarda yüksek olarak saptanırken, antioksidan tedavi ile bazı semptomlarda gerileme olduğu gösterilmiştir (190).

Oksidatif stres sonucu oluşan mitokondriyal hasarla birlikte mitokondriyal disfonksiyon gelişebilir. Disfonksiyon sonucu, ATP üretimi esnasında, ETZ aktivitesinde yaşanan kaybı telafi edebilmek için mtDNA kopya sayısında artışlar meydana gelebilir. Artmış oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonu yansıtan en iyi biyobelirteçlerden biri, mtDNA kopya sayısıdır. Birçok çalışmada, oksidatif stresin arttığı durumlarda hem beyin dokusunda hem de periferik dokudaki lenfositlerde mtDNA kopya sayısı yüksekliği saptanmıştır (191-194).

DEHB'de mitokondriyal disfonksiyonun suçlandığı bir çalışmada, mitokondriyal disfonksiyon; ATPase6/8 transkript seviyesi, mitokondriyal kompleks V aktivitesi düşüklüğü, oksidatif stres yüksekliği, mitokondriyal solunum düşüklüğü ile mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı gösterilmiştir (195). Bir olgu sunumunda DEHB olan 2 olguda mtDNA mutasyonu saptanmıştır (196). Ayrıca OSB ve DEHB eştanısı olan üç olguda da mitokondriyal tRNA içindeki mtDNA'da, nokta mutasyonları ve delesyonlar saptanmıştır (197-199).

Bu bilgiler ışığında;

- DEHB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olması,
- DEHB etiopatogenezinde, oksidatif stresin yer aldığı bilinmesi,
- Oksidatif strese bağlı olarak mitokondrial hasarın oluşması, sonuç olarak mitokondrial disfonksiyonun gelişmesi,
- Oluşan mitokondrial disfonksiyon sonucu, enerji metabolizmasında hasarların meydana gelmesi sebebiyle;

Bu çalışmada DEHB'nin etiopatogenezinde mitokondrial disfonksiyonun rolü olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu hipotezi doğrulayabilmek için DEHB tanısı olan hastalarda mitokondrial disfonksiyonun en iyi biyobelirteçlerinden biri olan mtDNA kopya sayısının araştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Örneklem

Çalışmamızın örneklemini Mayıs 2016-Eylül 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde değerlendirilen 6–16 yaş arası 112 çocuk oluşturmaktadır.

Çalışmamızın olgu grubunu; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine başvuran, 6-16 yaş aralığında olup Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısını ilk kez alan 56 çocuk oluşturmaktadır. Kontrol grubuna ise Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Polikliniğine başvuran, akut veya kronik aktif hastalığı olmayan, sağlıklı 56 çocuk dâhil edilmiştir.

Örneklem hesabı için DEHB hastalarında yapılmış mtDNA çalışmaları taranmıştır. Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmadığı için mtDNA düzeylerinde beklenen anlamlı fark benzer çalışmadan alınmıştır (189). Hesaplama için belirtilen çalışmadaki mtDNA ölçümleri baz alınarak alfa hata %5, beta hata %20, güç %80 alındığında çalışma için gereken minimum örneklem sayısı olgu grubu için 45, kontrol grubu için 45, toplamda 90 olarak bulunmuştur. Verilerde meydana gelebilecek herhangi bir kayıp ihtimaline karşı ulaşılmak istenen hedef vaka sayısı her iki grup için de 45'in üzeri olarak belirlenmiştir. Çalışmaya, olgu grubu için 56 çocuk ve kontrol grubu için 56 çocuğun katılmasıyla hesaplanan güç değeri %89'dur.

Çalışmamızın etik onamı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.04.2016 tarihinde B.30.2.ATA.0.01.00/56 sayılı karar ile alınmıştır. Ayrıca, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Kurulu'ndan 13.04.2016 tarihinde 34 nolu karar ile tez çalışma onamı alınmıştır. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: TTU-2017-6059

#### 3.1.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Katılma Ölçütleri

1. DSM-V ölçütlerine göre klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmelerle DEHB tanısı alması,

2. Çocukların 6-16 yaş aralığında olması,

3. Normal bilişsel gelişime sahip olması (akademik becerilerin değerlendirilmesi aracılığıyla),
4. DEHB tanısının ilk kez konması ve tedavi başlanmamış olması,
5. Anne-babanın çalışmayı sözel olarak kabul etmesinden sonra onam formunu imzalaması.

### **3.1.2. Olgu Grubu İçin Dışlama Ölçütleri**

1. Bilişsel gelişiminin yaşına göre geri olması,
2. Akut ve/veya kronik tıbbi hastalığının olması,
3. Epilepsi tanısı dahil nörolojik bozuklukların olması,
4. Tik Bozukluğunun olması,
5. Yaygın gelişimsel bozukluğunun olması,
6. Psikotik bozukluğunun olması,
7. Duygudurum bozukluğu ve/veya anksiyete bozukluklarının olması,
8. Travma öyküsünün bulunması,
9. Sigara kullanması,
10. Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına engel olacak düzeyde eğitim ve dil probleminin bulunması.

### **3.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Katılma Ölçütleri**

1. 6-16 yaş arasında olması,
2. Çalışmaya katılım onayı vermesi,
3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) sonucu psikiyatrik tanı almamış olması
4. Geçmişte psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsünün bulunmaması,
5. Normal bilişsel gelişime sahip olması (akademik becerilerin değerlendirilmesi aracılığıyla).

### 3.1.4. Kontrol Grubu İçin Dışlama Ölçütleri

1. Bilişsel gelişiminin yaşına göre geri olması,
2. Akut ve/veya kronik tıbbi hastalığının olması,
3. Epilepsi tanısı dahil, nörolojik bozukluğunun bulunması,
4. Tik Bozukluğunun olması,
5. Yaygın gelişimsel bozukluğunun olması,
6. Psikotik bozukluğunun olması,
7. Duygudurum bozukluğu ve/veya anksiyete bozukluklarının olması,
8. Travma öyküsünün olması,
9. Sigara kullanması,
10. Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına engel olacak düzeyde eğitim ve dil probleminin bulunması.

Prospektif nitelikli çalışmamızda, katılımcılar gönüllülük esasına göre çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu kapsamda çalışma ile ilgili yazılı ve sözel bilgilendirme yapılarak çocuklar için ailelerinden, ergenler için ise hem kendilerinden hem de ailelerinden onamları alınmıştır.

### 3.2. Uygulama

Çocuğu ve ailesini tanıtıcı bilgilerin bulunduğu Sosyodemografik veri formu çalışmaya katılan her iki gruba da doldurulmuştur. Genel psikiyatrik değerlendirme ve olası psikiyatrik tanıların saptanması veya dışlanması amacıyla çalışmaya katılan tüm çocuklar için kendilerine ve ebeveynlerine Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Olgu grubundaki DEHB alt tiplerinin ayırt edilebilmesi (dikkat eksikliği baskın tip, hiperaktivite baskın tip ve ikisinin birlikte görüldüğü kombine tip) için DSM-V tabanlı klinik görüşmeler yapılmıştır. Olgu grubunun DEHB bozukluk şiddetlerinin belirlenmesi için hastaların anne-babaları ve öğretmenleri tarafından derecelendirilmek üzere Conners Derecelendirme Ölçekleri kullanılmıştır.

Tüm katılımcılardan 2 ml venöz kan örneği EDTA'lı tüplere alınarak QIAGEN - DNeasy Blood & Tissue Kit aracılığıyla, Qiagen EZ1 Advanced XL otomatik izolasyon cihazında total genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Periferik kandan izole edilen ürünün DNA konsantrasyonu MaestroGen Nano MN913 kullanılarak ölçülmüştür.

Her bir örneğin mtDNA kopya sayısı değişimleri rölatif olarak, kantitatif Real-Time PCR cihazında saptanmıştır. Bunun için herbir vakanın mtDNA'sı üzerinde NADH dehidrogenaz – 1 (ND-1) geni, nDNA üzerinde ise beta-globin (HBB) geni referans alınmıştır. 30 µl son hacimli PCR reaksiyonu için hazırlanacak solüsyona 17.5 µL of 2 × SYBR green fluor qPCR Mastermix ve her bir primerden 1 µL eklenmiştir. Her bir örnek için DNA konsantrasyonu 20 ng/µl<sup>-1</sup> ye ayarlanmış ve her kuyucuğa 2µl DNA eklenmiştir. PCR programı, öncelikle 95 °C de 10 dakika, sonrasında 40 döngü boyunca; 15 saniye 94 °C ve 30 saniye 60°C şeklinde ayarlanmıştır. Her siklusun uzama fazının sonundaki floresan sinyali alınmıştır. Sonraki basamakta, PCR reaksiyonlarının spesifitesini belirlemek için melting curve analizi yapılmıştır.

Mitokondriyal DNA kopya sayısının belirlenebilmesi, rölatif olarak yapılabilir. Mitokondriyal DNA miktarının nükleer DNA miktarına oranlanması sonucu rölatif mitokondriyal DNA kopya sayısına ulaşılabilir. Bu amaçla rölatif mtDNA kopya sayısı =  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülü Livak ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (200).

Çalışmamızda DNA kopya sayısını hesaplayabilmek için Real Time PCR'da her bir örnek için eşik floresan sinyal seviyesi elde edilen döngü sayısının hesaplanması gerekmektedir. Eşik elde etmek için gerekli olan döngü sayısı "threshold cycle" ya da Ct değeri olarak adlandırılır. Her bir örnek için saptanan mtDNA  $\Delta Ct$  ve nDNA  $\Delta Ct$  değerleri hesaplanmıştır.

Her bir örnek için hesaplanan mtDNA (HBB) Ct ve nDNA (ND-1)  $\Delta Ct$  değerleri arasındaki fark hesaplanarak  $\Delta\Delta Ct$  bulunmuştur ( $\Delta\Delta Ct = mtDNA Ct - nDNA Ct$ ). Elde edilen  $\Delta\Delta Ct$  değerleriyle; rölatif mtDNA kopya sayısı =  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülü aracılığıyla hesaplanmıştır. Hesaplanan mtDNA kopya sayısı, mitokondriyal hasarı göstermektedir. Yani, mtDNA kopya sayısı fazlalığı, mitokondriyal hasarın yüksekliğini göstermektedir.

RT-PCR cihazında örneklerin mtDNA kopya sayısı düzeyleri program aracılığıyla analiz edilerek, olgu ve kontrol grupları arasında mtDNA kopya sayısı düzeylerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Ardından mtDNA kopya sayıları, ilişkili olabilecek diğer verilerle karşılaştırılmıştır.

### **3.3. Veri Toplama Araçları**

#### **3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Çalışmaya katılmayı kabul eden olgu ve kontrol grubundaki ebeveynlere sosyodemografik veri formu doldurtulmuştur. Bu formdan ebeveynlerinin yaşı, eğitim düzeyi, fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü, ailenin gelir durumu, çocuğun kronik hastalık öyküsü, çocuğun doğum öyküsü, gebelik planı, doğum öncesi ve sonrası komplikasyonlar ile ilgili veriler elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan sosyodemografik veri formu EK-1’de yer almaktadır.

#### **3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)**

Kauffman ve arkadaşları 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla ÇDŞG-ŞY’yi DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiştir. ÇDŞG-ŞY, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmış ÇDŞG-ŞY-T, Öğrenme Güçlüğü, Gelişimsel Bozukluklar ve Negatif Semptomlu Şizofreni dışında, birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (201).

#### **3.3.3. Connors Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK)**

Anne babalar tarafından dördümlü Likert skalası üzerinde yanıtlanan ve “Hiç bir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanan aile derecelendirme ölçeğidir. Gözlenen yıkıcı davranışlara göre ebeveynlerin doldurması istenmektedir. Dikkat eksikliği, Hiperaktivite, DEHB İndeksi ve Karşı Gelme alt gruplarına sahiptir. Ölçeğin 27 maddelik kısa hali kullanılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin alt grupları ve toplam puanı değerlendirmeye alınmıştır (202). Ölçek, EK-2’de yer almaktadır.

### 3.3.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ-YK)

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğinde sorular öğretmenler tarafından aile derecelendirme ölçeği ile benzer nitelikteki 4'lü likert skalası üzerinden okulda gözlenen yıkıcı davranışlara göre cevaplandırılmıştır. Dikkat eksikliği, Hiperaktivite, DEHB İndeksi ve Karşı Gelme alt gruplarına sahiptir. Ölçeğin 28 maddelik kısa formu kullanılarak ölçek alt grup ve toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır (203). Bu ölçek, EK-3'de bulunmaktadır.

## 3.4. Moleküler Analizler

### 3.4.1. Total DNA İzolasyonu

İzolasyonda kullanılan malzemeler; DNA izolasyon kiti "DNeasy Blood & Tissue Kit" (QIAGEN®, Germany), Mikrosantrifüj, Termomikser, Pipet ve pipet ucu, Vorteks, Mikrosantrifüj tüpleri (1,5 ml veya 2ml) ve Distile su - Etil alkol (>%96)'dür.

#### 3.4.1.1. İzolasyon Protokolü

1. Mikrosantrifüj tüpünün içerisine (1,5 ml veya 2 ml'lik), 20 µl proteinaz K pipetlenmiştir. Üzerine 5–10 µl koagüle olmamış kan örneği eklenmiştir. Mikrosantrifüj tüpündeki total volüm eklenen PBS solüsyonu ile 220 µl'ye ayarlanmıştır. RNA-free izolasyon materyali elde etmek için, 4 µl RNase A (100 mg/ml) solüsyonu eklenmiş ve vorteksleme sonrasında 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir.
2. Etanol eklenmemiş halde 200 µl Buffer AL eklendikten sonra vorteksten geçirilmiş ve 56°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir.
3. Örneğe 200 µl etanol (96–100%) vorteksle karıştırılarak eklenmiştir.
4. Üçüncü basamakta hazırlanan karışım, pipet vasıtasıyla DNAeasy Mini spin kolonun içerisindeki 2 ml'lik toplama tüpüne alınmıştır. Santrifüj işlemi >6000 x g (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir.
5. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alınmış, 500 µl Buffer AW1 eklenmiş, santrifüj işlemi >6000 x g (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir.

6. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alınmış, 500 µl Buffer AW2 eklenmiş, santrifüj işlemi 20000 x g (14000 rpm) hızında 3 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir.
7. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alınmış, 200 µl Buffer AE DNAeasy membrana pipetlenerek eklenmiştir. Hazırlanan ürün oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildikten sonra, santrifüj işlemi >6000 x g (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir.
8. Örnekler çalışma anına kadar -20°C'de saklanmıştır.

### **3.4.1.2. Spektrofotometrede İzole Edilen DNA Örnekleri**

#### **Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü**

1. İzole edilen DNA'lar 1/600 oranında dilüe edilmiş ve UV spektrofotometre cihazında DNA için spektrum aralığı 260 nm ve protein için 280 nm dalga boylarında absorbans değerleri ölçülmüştür.
2. Dalga boyu 260 nm olarak okunan absorbans değerlerinden, örneklerdeki DNA konsantrasyonu hesaplanmıştır. Tespit edilen 260 nm OD (optik dansite) ölçümünün 280 nm OD ölçümüne oranı, DNA'nın protein ya da RNA ile kontamine olup olmadığı hakkında bilgi verir. Ölçümlerde A260/A280 oranının 1,8 ile 2,0 arasında olması beklenir. OD değerinin 2,0'nin üzerinde olması RNA kontaminasyonuna, 1,8'in altında olması da protein kontaminasyonuna işaret eder. PCR sonuçlarının sağlıklı çıkması için DNA'ların uygun saflıkta olması gerekmektedir.
3. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere DNA'lar, DNA hidrasyon solüsyonu ile 50 ng/ µl olacak şekilde sulandırılmıştır. Her bir örnek, kontrol amaçlı 2 defa okunmuş olup, bu yöntemle DNA örneklerinin saflığı kontrol edilmiş ve miktarı saptanmıştır.
4. DNA konsantrasyonu düşük bulunan örneklerde, istenilen değere ulaşıncaya kadar, kan örneklerinden DNA elde etme işlemleri tekrarlanmıştır.

### 3.4.2. mtDNA Kopya Sayısının Belirlenmesi

Örneklerin mtDNA kopya sayılarının belirlenmesi için Rotor-Gene-Q (Heidelberg, Germany) RT-PCR cihazında kantitatif ölçüm yapılmıştır. Şekil 6'da cihaz görülmektedir. Ölçüm için referans olarak nDNA ve mtDNA'dan seçilen bölgeler referans alınmıştır. Çekirdek DNA için belirlenen beta-globin (HBB) ve mitokondrial DNA için belirlenen NADH dehidrogenaz – 1 (ND-1) genlerine uygun primerlere (Qiagen, Heidelberg, Germany) ait özellikler Tablo 4'de özetlenmiştir.

#### 3.4.2.1. RT-PCR İçin Kullanılan Karışım

1. RT <sup>2</sup> SYBR Green Mastermix	12,5 µl
2. RT <sup>2</sup> qPCR Primer Assay (10 µM stock)	1 µl
3. RNase-free water	10,5 µl
4. DNA (10-50 ng/µl)	1 µl

#### 3.4.2.2. RT-PCR Programı

95 °C	10 dakika
94 °C	15 saniye (40 döngü)
60 °C	60 saniye (40 döngü)

**Tablo 4. RT-PCR İşlemi İçin Kullanılan Primerler ve İlgili Gen Bölgeleri**

Gen bölgesi	Primer dizisi
ND-1 / mtDNA F	TTAGTTGCTTGGTTGTGTATCC
ND-1 / mtDNA R	GAAAAAGGTAAAAAACTCTTTCAAGC
HBB F / nDNA F	GGAGATGCCTCAGAAACTGC
HBB R / nDNA R	AGGTTGGAGGTCGGAAAGTT



**Şekil 6. Rotor-Gene-Q (Heidelberg, Germany) RT-PCR cihazı**

### 3.4.2.3. Ct Değerleri ve mtDNA Kopya Sayısı Hesaplaması

Real-time PCR, reaksiyonun gerçekleştiği anla eş zamanlı olarak reaksiyonu görüntülemektedir. PCR esnasında art arda gerçekleşen döngülerde üretilen ürünün miktarının, yayılan floresan sinyali ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Her bir reaksiyon döngüsünde, üretilen ürünün miktarı ile birlikte yayılan bu sinyal de artar. Her bir döngüde yayılan floresan miktarı kaydedilerek logaritmik olarak reaksiyon görüntülenir. Floresan sinyalindeki ilk önemli artış, hedef DNA'nın başlangıçtaki miktarı ile ilişkilidir (204).

Örnekler arasındaki farklılık, örnek eğrilerinin belirli bir eşik floresan sinyal seviyesi elde etmesi için gerekli olan amplifikasyon döngü sayılarının karşılaştırılmasıyla belirlenir. Eşik elde etmek için gerekli olan döngü sayısı "threshold cycle" ya da Ct değeri olarak adlandırılır.

Mitokondriyal DNA kopya sayısının belirlenebilmesi için, her bir örnek için saptanan mtDNA  $C_t$  ve nDNA  $C_t$  değerleri hesaplanmış ve farkları alınmıştır ( $\Delta C_t = \text{mtDNA } C_t - \text{nDNA } C_t$ ). Elde edilen  $\Delta C_t$  değerleriyle; mtDNA kopya sayısı,  $2^{-\Delta C_t}$  formülü aracılığıyla hesaplanmıştır (200).

### 3.4.3. Sonuçların Analizi

PCR reaksiyonu sırasında amplifikasyon işlemi gerçekleştikçe SYBR Green boyasının salınarak verdiği floresans Real-Time PCR cihazı tarafından kaydedilerek her örneğin başlangıç konsantrasyonuna göre vermiş olduğu Ct değerleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. Amplifikasyon, Rotor-Gene-Q Real-Time PCR cihazının bilgisayarından online olarak izlenmiştir. Standart eğri oluşturma programında PCR etkinliği 2 olarak belirlenmiştir. Ct değerlerindeki kabul edilebilir standart sapma 0,05 olarak kabul edilmiştir. Cihazın analiz seçeneklerinden rölatif ölçüm basamağı seçilmiştir. Örnekler için HBB/ND-1 rölatif ekspresyon değerleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır.

## 3.5. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizlerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 23.0 programı aracılığıyla uygulanmıştır. Çalışmada verilerin tanımlayıcı

istatistikleri nominal ölçümler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak, numerik ölçümler için ortalama  $\pm$  standart sapma (ort  $\pm$  ss) olarak belirtilmiştir. Tüm numerik verilerin, “skewness” (çarpıklık) ve “kurtosis” (basıklık) değerlerine göre değerlendirildiğinde normal dağılıma uyduğu saptanmıştır. Verilerin dağılımına bağlı olarak parametrik istatistik yöntemleri kullanılmıştır.

Olgu ve kontrol grubu arasında mtDNA kopya sayısı arasındaki farklılık bağımsız gruplarda Student t-testi aracılığıyla değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki diğer farklılıkların araştırılmasında bağımsız gruplarda Student t-testi ve tek yönlü ANOVA testleri kullanılmıştır. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Post hoc analiz testleri (Tukey ve Tamhane’s T2 testleri) yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson kare ve Fisher exact testleri kullanılmıştır. mtDNA kopya sayısı ile numerik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

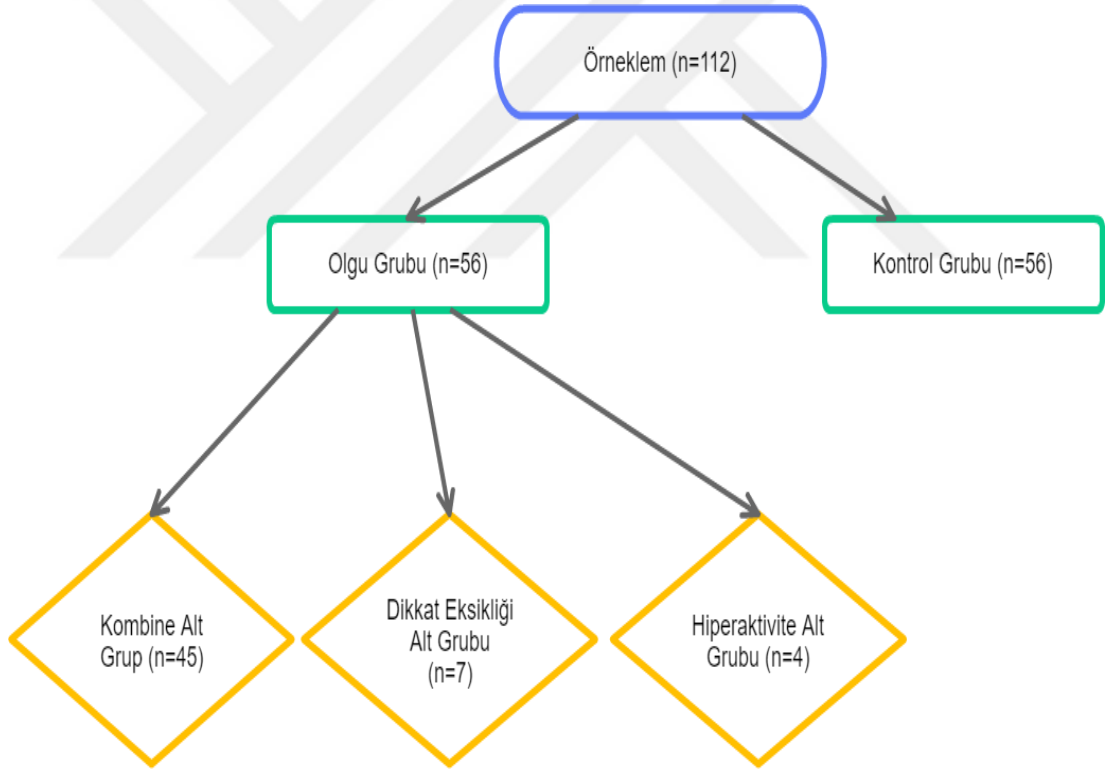
Lineer regresyon analizi yapılarak mtDNA kopya sayısını etkileyebilecek Co-variate (eşdeğişken) faktörler dışlanmıştır. ROC analizi yapılarak mtDNA kopya sayısı kesme değeri hesaplanmıştır. Hesaplanan mtDNA kesme değerine göre, logistik regresyon analizi yapılarak kesme değeri üstünde mtDNA kopya sayısına sahip olanların DEHB olma riski hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analiz testlerinde anlamlılık sınırı olarak;  $p < 0,05$  (önemlilik değeri  $< 0,05$ ) kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamız, 56 çocuktan oluşan olgu ve 56 çocuktan oluşan kontrol grubu olmak üzere, iki gruptan oluşmaktadır. Olgu grubu, DSM-V'e göre DEHB alt tiplerine dayanarak üçe ayrılmaktadır. DEHB tanısı alan çocuklardan 45'i kombine tip, 7'si dikkat eksikliği alt tip, 4'ü ise hiperaktivite alt tip tanısını almıştır. Akış şeması Şekil 7'de yer almaktadır.

### 4.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri



Şekil 7. Akış Şeması

Gruplar, DEHB alt tipleri ayrımı ve komorbidite sınıflaması Tablo 5’de yer almaktadır. Akış şemasında da belirtildiği gibi, olgu grubunun %80,4’ü kombine tip tanısını alırken, %12,5’i dikkat eksikliği alt tip, %7,1’i ise hiperaktivite alt tip tanısını almıştır. Komorbidite değerlendirmesinde ise; olguların %19,6’sında (n=11) karşıt olma karşıt gelme komorbid tanısı mevcutken, %80,4’ünde (n=45) herhangi bir komorbid tanı bulunmamaktadır.

**Tablo 5. Gruplar, DEHB Alt Tipleri ve Komorbidite Sınıflandırması**

		n	%
<b>Gruplar</b>	Olgu	56	50,0
	Kontrol	56	50,0
<b>DEHB Alt Tipleri</b>	Kombine Tip	45	80,4
	Dikkat Eksikliği Alt Tipi	7	12,5
	Hiperaktivite Alt Tipi	4	7,1
<b>Komorbidite</b>	Yok	45	80,4
	KOKG	11	19,6

\* Ölçümsel verilerde sayı ve % yerine sırasıyla ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımına bakıldığında, olgu grubunun %51,4’ü erkek (n=36), %47,6’sı kız iken, kontrol grubunun %48,6’sı erkek (n=34), %52,4’ü kızdır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,696). Cinsiyete göre DEHB alt tiplerine bakıldığında ise; erkek çocukların %80,6’sı (n=29) kombine tip, %11,1’i dikkat eksikliği alt tip, %8,3’ü hiperaktivite alt tip tanısını alırken, kız çocukları incelendiğinde %80’i (n=16) kombine tip, %15’i dikkat eksikliği alt tip, %5’i ise hiperaktivite alt tip tanısını almıştır. Cinsiyetler arası DEHB alt tip tanıları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,882). Cinsiyete göre komorbidite sınıflandırması değerlendirildiğinde, erkek çocukların %19,4’ünde (n=7) komorbidite olarak KOKG mevcutken, kız çocuklarının %20’sinde (n=4) KOKG mevcuttur. Komorbite

değerlendirmesinde de cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,999$ ). Tablo 6’da cinsiyete göre DEHB alt tipleri ve komorbidite dağılımı yer almaktadır.

**Tablo 6. Gruplar, DEHB Alt Tipleri ve Komorbiditenin Cinsiyete Göre Dağılımı**

		Cinsiyet				p
		Erkek		Kız		
		n	%	n	%	
<b>Gruplar</b>	Olgu	36	51,4	20	47,6	0,696 <sup>a</sup>
	Kontrol	34	48,6	22	52,4	
<b>DEHB Alt Tipleri</b>	Kombine Tip	29	80,6	16	80,0	0,882 <sup>b</sup>
	Dikkat Eksikliği Alt Tipi	4	11,1	3	15,0	
	Hiperaktivite Alt Tipi	3	8,3	1	5,0	
<b>Komorbidite</b>	Yok	29	80,6	16	80,0	0,999 <sup>b</sup>
	KOKG	7	19,4	4	20,0	

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Fisher’in kesin testi

Yaşa göre cinsiyet, gruplar, DEHB alt tipleri ve komorbiditenin dağılımı Tablo 7’de yer almaktadır. Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması  $9,70 \pm 2,40$  iken, kızların yaş ortalaması  $10,19 \pm 2,90$ ’dır. Cinsiyetler arasında yaşa göre anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0,336$ ). Olgu grubunun yaş ortalaması  $9,80 \pm 2,42$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $9,96 \pm 2,78$ ’dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ( $p=0,745$ ). DEHB alt tipleri karşılaştırıldığında ise, dikkat eksikliği alt tipinin yaş ortalaması  $10,43 \pm 2,37$  iken, kombine tip ortalaması  $9,73 \pm 2,39$ ; hiperaktivite alt tipinin ortalaması ise  $9,50 \pm 3,42$ ’dir. DEHB alt tipleri açısından anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,760$ ). Komorbiditesi olanların yaş ortalaması  $9,64 \pm 2,91$  iken, olmayanların ortalaması  $9,84 \pm 2,33$ ’tür. Aralarında istatistiksel bir farklılık yoktur ( $p=0,801$ ).

**Tablo 7. Cinsiyet, Gruplar, DEHB Alt Tipleri ve Komorbiditenin Yaşa Göre Dağılımı**

		Yaş		
		Ortalama	Standart Sapma	p
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	9,70	2,40	0,336 <sup>a</sup>
	Kız	10,19	2,90	
<b>Gruplar</b>	Olgu	9,80	2,42	0,745 <sup>a</sup>
	Kontrol	9,96	2,78	
<b>DEHB Alt Tipleri</b>	Kombine Tip	9,73	2,39	0,760 <sup>b</sup>
	Dikkat Eksikliği Alt Tipi	10,43	2,37	
	Hiperaktivite Alt Tipi	9,50	3,42	
<b>Komorbitide</b>	Yok	9,84	2,33	0,801 <sup>a</sup>
	KOKG	9,64	2,91	

<sup>a</sup> Student t-testi, <sup>b</sup> Tek Yönlü ANOVA

Çalışmaya katılan olgu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri kıyaslandığında; DEHB tanısı alanların %64,3'ü erkek (n=36) iken %35,7'si kızdır. Erkek/Kız oranı 1,8/1'dir. Kontrol grubunun ise %60,7'si (n=34) erkek iken %39,3'ü kızdır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,696). Aile tipi değerlendirildiğinde, her iki grupta da çekirdek aile tipi %89,3 iken, geniş aile tipi %10,7'dir ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,999).

Annenin eğitim düzeyi sınıflamasında, olgu grubu annelerinin %48,2'si (n=27) ilkokul, %21,4'ü lise, %10,7'si üniversite mezunu iken, kontrol grubu annelerinin %39,3'ü (n=22) ilkokul, %28,6'sı lise, %16,1'i ise üniversite mezunudur. Annelerin eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,653). Olgu grubundaki annelerin %89,3'ü (n=50) ev hanımı iken, kontrol grubundaki annelerin %87,5'i (n=49) ev hanımıdır, aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,649). Annesinde psikiyatrik hastalık olan olgular %10,7 (n=6) iken, annesinde psikiyatrik hastalık olan kontroller %5,4'tür (n=3). Gruplar arasında farklılık yoktur

( $p=0,489$ ). Annenin bedensel hastalığı incelendiğinde her iki grubun da %8,9'unda bedensel hastalık vardır, bu sebeple farklılık yoktur ( $p>0,999$ ). Yine aynı şekilde her iki grubun annelerinin %14,3'ü sigara içmektedir ( $p>0,999$ ). Her iki grupta da alkol tüketen anne olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Babaların eğitim düzeyine bakıldığında, olgu grubu babalarının %42,9'u ( $n=24$ ) üniversite, %32,1'i lise, %17,9'u ortaokul mezunu iken, kontrol grubu babalarının %39,3'ü ( $n=22$ ) üniversite, %30,4'ü lise, %12,5'i ise ortaokul mezunudur. Babaların eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,473$ ). Olgu grubundaki babaların %44,6'sı ( $n=25$ ) memur, %32,1'i serbest meslek sahibi, %23,2'si işçi iken, kontrol grubundaki babaların %39,3'ü ( $n=22$ ) memur, %33,9'u serbest meslek sahibi, %26,8'i işçidir, aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,887$ ). Babasında psikiyatrik hastalık olan olgular %1,8 ( $n=1$ ) iken, babasında psikiyatrik hastalık olan kontroller %3,6'dır ( $n=2$ ). Gruplar arasında farklılık yoktur ( $p>0,999$ ). Olgu grubunda babada bedensel hastalık görülme oranı %3,6 iken, kontrol grubunda bu oran %1,8'dir ( $p>0,999$ ). Olgu grubunun %58,9'u ( $n=33$ ) sigara içerken kontrol grubunda bu oran %48,2'dir ( $n=27$ ), ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,256$ ). Olgu grubu babalarının %7,1'i ( $n=4$ ) alkol kullanırken, kontrol grubu babalarının %8,9'u ( $n=5$ ) alkol kullanmaktadır, farklılık yoktur ( $p>0,999$ ).

Ailede psikiyatrik hastalık görülme oranları, olgu grubunda %12,5 ( $n=7$ ), kontrol grubunda %14,3'tür, anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,781$ ). Aile içi sorunlar, olgu grubunun %3,6'sında ( $n=2$ ) çok fazla iken, kontrol grubunun %5,4'ünde ( $n=3$ ) çok fazladır, bu iki grup birbirine benzerdir ( $p=0,770$ ). Ailelerin toplam gelirleri değerlendirildiğinde, olgu ve kontrol gruplarının benzer oranlarda gelirlerinin olduğu saptanmıştır ( $p=0,406$ ). Olgu grubundaki ailelerin %82,1'i ( $n=46$ ) il merkezinde yaşarken, kontrol grubunun %76,8'i ( $n=43$ ) il merkezinde yaşamaktadır ve anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,601$ ).

Planlı gebelik ( $p=0,371$ ) ve istenen gebelikle ( $p>0,999$ ) ilgili veriler kıyaslandığında, olgu grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgu grubunun %14,3'ünde ( $n=8$ ) hamilelikte sorun yaşanmışken, kontrol grubunun %8,9'unda ( $n=5$ ) sorun yaşanmıştır, gruplar arasında

anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,376$ ). Olgu grubundaki doğumların %60,7'si ( $n=34$ ) normal doğum, %39,3'ü sezeryan iken, kontrol grubunun %71,4'ü ( $n=40$ ) normal doğum, %28,6'sı sezeryandır, gruplar arasında farklılık yoktur ( $p=0,231$ ). Olgu grubunda doğumda tıbbi sorun yaşama oranı %42,9 iken, kontrol grubunda bu oran %19,6'dır; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ( $p=0,008$ ). Doğum sonrası sorunlar değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ( $p=0,209$ ).

Katılımcıların en az bir gelişim basamağında gecikme olduğu saptandığında, gelişim basamağında gecikmesinin bulunduğu göz önüne alınarak yapılan sınıflamada, olgu grubunun %13,2'sinde ( $n=7$ ) en az bir basamak gelişim gecikmesi mevcutken, kontrol grubunda bu oran %7,4'tür ( $n=4$ ). Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0,323$ ). Tablo 8'de sosyodemografik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması mevcuttur.

**Tablo 8. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri**

		Gruplar				p
		Olgu		Kontrol		
		n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	36	64,3	34	60,7	0,696 <sup>a</sup>
	Kız	20	35,7	22	39,3	
<b>Aile Tipi</b>	Çekirdek	50	89,3	50	89,3	>0,999 <sup>a</sup>
	Geniş	6	10,7	6	10,7	
<b>Annenin Eğitim Düzeyi</b>	Okur yazar değil	2	3,6	3	5,4	0,653 <sup>b</sup>
	İlkokul	27	48,2	22	39,3	
	Ortaokul	9	16,1	6	10,7	
	Lise	12	21,4	16	28,6	
	Üniversite	6	10,7	9	16,1	

<b>Annenin Mesleği</b>	Ev Hanımı	50	89,3	49	87,5	0,649 <sup>b</sup>
	Memur	4	7,1	2	3,6	
	İşçi	1	1,8	2	3,6	
	Serbest meslek	1	1,8	3	5,4	
<b>Annenin Psikiyatrik Hastalığı</b>	Var	6	10,7	3	5,4	0,489 <sup>b</sup>
	Yok	50	89,3	53	94,6	
<b>Annenin Bedensel Hastalığı</b>	Var	5	8,9	5	8,9	>0,999 <sup>a</sup>
	Yok	51	91,1	51	91,1	
<b>Annenin Sigara İçmesi</b>	İçmiyor	48	85,7	48	85,7	>0,999 <sup>a</sup>
	İçiyor	8	14,3	8	14,3	
<b>Annenin Alkol İçmesi</b>	İçmiyor	56	100,0	56	100,0	.c
	İçiyor	0	0,0	0	0,0	
<b>Babanın Eğitim Düzeyi</b>	Okur yazar değil	0	0,0	1	1,8	0,473 <sup>b</sup>
	İlkokul	4	7,1	9	16,1	
	Ortaokul	10	17,9	7	12,5	
	Lise	18	32,1	17	30,4	
	Üniversite	24	42,9	22	39,3	
<b>Babanın Mesleği</b>	İşsiz	0	0,0	0	0,0	0,887 <sup>a</sup>
	Memur	25	44,6	22	39,3	
	İşçi	13	23,2	15	26,8	
	Serbest meslek	18	32,1	19	33,9	
<b>Babanın Psikiyatrik Hastalığı</b>	Var	1	1,8	2	3,6	>0,999 <sup>b</sup>
	Yok	55	98,2	54	96,4	
<b>Babanın Bedensel Hastalığı</b>	Var	2	3,6	1	1,8	>0,999 <sup>b</sup>
	Yok	54	96,4	55	98,2	

<b>Babanın Sigara İçmesi</b>	İçmiyor	23	41,1	29	51,8	0,256 <sup>a</sup>
	İçiyor	33	58,9	27	48,2	
<b>Babanın Alkol İçmesi</b>	İçmiyor	52	92,9	51	91,1	>0,999 <sup>b</sup>
	İçiyor	4	7,1	5	8,9	
<b>Ailede Psikiyatrik Hastalık</b>	Var	7	12,5	8	14,3	0,781 <sup>a</sup>
	Yok	49	87,5	48	85,7	
<b>Aile İçi Sorunlar</b>	Hiç yok	10	17,9	12	21,4	0,770 <sup>b</sup>
	Her evde olduğu kadar	44	78,6	41	73,2	
	Çok fazla	2	3,6	3	5,4	
<b>Ailenin Toplam Geliri</b>	1000tl ve altı	4	7,1	9	16,1	0,406 <sup>a</sup>
	1000-2000 t1	21	37,5	23	41,1	
	2000-5000 t1	23	41,1	18	32,1	
	5000 t1 üstü	8	14,3	6	10,7	
<b>Oturulan Yerin Özelliği</b>	İl merkezi	46	82,1	43	76,8	0,601 <sup>b</sup>
	İlçe merkezi	8	14,3	8	14,3	
	Köy	2	3,6	5	8,9	
<b>Gebelik Planı</b>	Planlı	41	73,2	45	80,4	0,371 <sup>a</sup>
	Plansız	15	26,8	11	19,6	
<b>Gebelik İsteme</b>	İstenen	50	89,3	50	89,3	>0,999 <sup>a</sup>
	İstenmeyen	6	10,7	6	10,7	
<b>Hamilelikte Sorun Yaşama</b>	Var	8	14,3	5	8,9	0,376 <sup>a</sup>
	Yok	48	85,7	51	91,1	

<b>Doğum Şekli</b>	Normal Doğum	34	60,7	40	71,4	0,231 <sup>a</sup>
	Sezeryan	22	39,3	16	28,6	
<b>Doğumda Tıbbi Sorun</b>	Var	24	42,9	11	19,6	<b>0,008<sup>a</sup></b>
	Yok	32	57,1	45	80,4	
<b>Doğum Sonrası Sorun</b>	Var	19	33,9	13	23,2	0,209 <sup>a</sup>
	Yok	37	66,1	43	76,8	
<b>Gelişim Basamağında Gecikme</b>	Var	7	13,2	4	7,4	0,323 <sup>a</sup>
	Yok	46	86,8	50	92,6	
<b>Çocuğun Bakımıyla İlgilenen</b>	Anne	54	96,4	51	91,1	0,438 <sup>b</sup>
	Nine	2	3,6	5	8,9	

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Fisher'in kesin testi, <sup>c</sup> Alkol içme verisi olmadığı için değer hesaplanamamıştır.

### 4.3. mtDNA Kopya Sayısı ile İlişkili Veriler

PCR sonucu, ürün miktarındaki ilk önemli artış (Ct-treshold cycle, döngü eşik değeri) hedef genin ilk miktarıyla ilişkilidir. Örnekler arasındaki farklılık, örnek eğrilerinin belirli bir eşik floresan sinyal seviyesi elde etmesi için gerekli olan amplifikasyon döngü sayılarının karşılaştırılmasıyla belirlenir. Eşik elde etmek için gerekli olan döngü sayısı “threshold cycle” ya da Ct değeri olarak adlandırılır. Tablo 9’da katılımcılardan alınan örneklerin Real-Time PCR metodu ile incelenmesi sonrası elde edilen  $\Delta$ Ct değerleri yer almaktadır.

**Tablo 9. PCR Analizi Sonucu Elde Edilen  $\Delta$ Ct Değerleri**

<b>Olgu Grubu</b>	<b>ND1</b>	<b>HBB</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>ND1</b>	<b>HBB</b>
<i>H1</i>	12,33	17,18	<i>K1</i>	12,09	16,69
<i>H2</i>	12,79	16,83	<i>K2</i>	11,91	16,74
<i>H3</i>	11,86	17,05	<i>K3</i>	11,19	16,66
<i>H4</i>	12,13	17,06	<i>K4</i>	11,77	16,21
<i>H5</i>	12,47	17,01	<i>K5</i>	11,37	16,69
<i>H6</i>	11,59	17,97	<i>K6</i>	12,30	17,20
<i>H7</i>	12,32	17,75	<i>K7</i>	11,45	17,34
<i>H8</i>	12,54	17,82	<i>K8</i>	14,18	18,94
<i>H9</i>	12,48	17,59	<i>K9</i>	15,18	17,48
<i>H10</i>	12,14	17,75	<i>K10</i>	13,64	18,74
<i>H11</i>	11,88	17,73	<i>K11</i>	13,68	17,32
<i>H12</i>	12,74	17,63	<i>K12</i>	12,54	18,24
<i>H13</i>	12,66	17,82	<i>K13</i>	12,22	17,42
<i>H14</i>	11,81	17,76	<i>K14</i>	12,11	18,48
<i>H15</i>	12,27	17,77	<i>K15</i>	12,35	17,69
<i>H16</i>	12,12	17,79	<i>K16</i>	11,89	17,72
<i>H17</i>	11,59	17,76	<i>K17</i>	12,42	18,61
<i>H18</i>	12,21	17,70	<i>K18</i>	11,64	18,08
<i>H19</i>	12,52	17,71	<i>K19</i>	12,28	17,57
<i>H20</i>	12,54	17,66	<i>K20</i>	13,81	18,16
<i>H21</i>	12,38	17,26	<i>K21</i>	11,99	17,31
<i>H22</i>	11,49	17,84	<i>K22</i>	12,83	18,29
<i>H23</i>	11,50	17,67	<i>K23</i>	12,13	17,46
<i>H24</i>	11,86	17,63	<i>K24</i>	12,73	18,27
<i>H25</i>	11,53	17,26	<i>k25</i>	11,52	17,78
<i>H26</i>	12,49	18,69	<i>K26</i>	12,33	17,73
<i>H27</i>	11,89	17,60	<i>K27</i>	12,19	17,62
<i>H28</i>	14,01	17,56	<i>K28</i>	12,66	17,17
<i>H29</i>	11,93	17,38	<i>K29</i>	12,23	17,48
<i>H30</i>	11,66	17,85	<i>K30</i>	11,61	17,73
<i>H31</i>	11,85	17,80	<i>K31</i>	14,82	17,66
<i>H32</i>	11,05	17,81	<i>K32</i>	12,37	18,05
<i>H33</i>	12,15	17,88	<i>K33</i>	11,90	17,95
<i>H34</i>	11,37	17,78	<i>K34</i>	12,10	17,62
<i>H35</i>	11,63	17,63	<i>K35</i>	11,81	18,07
<i>H36</i>	11,55	17,41	<i>k36</i>	11,81	17,52
<i>H37</i>	12,26	17,29	<i>K37</i>	12,09	17,42
<i>H38</i>	11,88	17,54	<i>K38</i>	12,73	18,40

H39	11,44	17,57	K39	14,26	18,94
H40	11,1	17,43	K40	11,73	17,88
H41	11,21	17,45	K41	11,71	17,80
H42	11,21	18,13	K42	11,97	17,98
H43	11,25	17,87	K43	12,86	18,15
H44	11,32	17,62	K44	12,32	17,31
H45	11,73	17,71	K45	12,80	17,89
H46	11,55	17,75	K46	13,22	17,92
H47	12,04	18,14	K47	13,31	17,98
H48	11,78	17,56	K48	12,58	17,95
H49	11,32	17,88	K49	12,31	18,13
H50	11,53	18,08	K50	12,12	18,11
H51	11,24	17,91	K51	11,58	17,46
H52	11,37	17,88	K52	13,38	17,60
H53	13,00	17,72	K53	12,00	17,03
H54	13,34	17,66	K54	11,86	17,77
H55	12,41	17,87	K55	12,34	17,93
H56	12,43	18,30	K56	12,17	17,54

\*ND1= Mitokondrial DNA için Seçilmiş Gen, HBB= Nükleer DNA için Seçilmiş Gen

mtDNA kopya sayısı, elde edilen  $\Delta Ct$  değerleri aracılığıyla sağlanmaktadır. Her bir örnek için saptanan mtDNA (ND-1)  $\Delta Ct$  ve nDNA (HBB)  $\Delta Ct$  değerlerinin farkı alınarak ( $\Delta\Delta Ct = mtDNA Ct - nDNA Ct$ ), mtDNA kopya sayısı,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülü ile hesaplanmıştır. Elde edilen mtDNA kopya sayıları ile katılımcıların özellikleri arasındaki ilişkiler sırasıyla incelenmiştir. Tablo 10'da mtDNA kopya sayısının cinsiyete göre dağılımı yer almaktadır. Erkeklerde mtDNA kopya sayısı ortalaması  $50,708 \pm 22,372$  iken, kızlarda  $51,256 \pm 24,245$ 'dir. İki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,903$ ).

**Tablo 10. mtDNA Kopya Sayısının Cinsiyete Göre Dağılımı**

		mtDNA Kopya Sayısı		
		Ortalama	Standart Sapma	p
Cinsiyet	Erkek	50,708	22,372	0,903 <sup>a</sup>
	Kız	51,256	24,245	

<sup>a</sup> Student t-testi

Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların mtDNA kopya sayıları, ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirildiğinde, olgu grubu mtDNA kopya sayısı ortalaması  $57,623 \pm 24,827$  iken, kontrol grubu mtDNA kopya sayısı ortalaması  $44,204 \pm 18,926$  olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır, yani DEHB tanısı olanların mtDNA kopya sayısı, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p=0,002$ ).

DEHB alt tiplerine göre kıyaslandığında ise, dikkat eksikliği alt tipinde mtDNA kopya sayısı ortalaması  $60,939 \pm 16,881$  iken, kombine tipte bu değer  $58,558 \pm 26,368$ ; hiperaktivite alt tipinde ise  $41,308 \pm 11,803$ 'dür. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,391$ ).

Komorbidite değerlendirmesinde ise, komorbid KOKG tanısı bulunan hastalarda mtDNA kopya sayısı ortalaması  $49,427 \pm 24,781$  iken, komorbiditesi bulunmayan hastalarda ortalama  $59,627 \pm 24,698$ 'dir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,225$ ). Tablo 11'de gruplar, alt tipler ve komorbidite ile mtDNA kopya sayısı arasındaki ilişki yer almaktadır.

**Tablo 11. mtDNA Kopya Sayısının Gruplar, Alt Tipler ve Komorbiditeye Göre Dağılımı**

		mtDNA Kopya Sayısı		
		Ortalama	Standart Sapma	p
<b>Gruplar</b>	Olgu	57,623	24,827	<b>0,002<sup>a</sup></b>
	Kontrol	44,204	18,926	
<b>DEHB Alt Tipleri</b>	Kombine Tip	58,558	26,368	0,391 <sup>b</sup>
	Dikkat Eksikliği Alt Tipi	60,939	16,881	
	Hiperaktivite Alt Tipi	41,308	11,803	
	Yok	59,627	24,698	
<b>Komorbidite</b>	KOKG	49,427	24,781	0,225 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Student t-testi, <sup>b</sup> Tek Yönlü ANOVA

Olgu ve kontrol grubu arasında saptanan bu anlamlı farkı araştırmak için, mtDNA kopya sayısı ile diğer özellikler arasındaki ilişki araştırılmıştır. mtDNA kopya sayısı düzeyi ile ebeveylelerin özellikleri arasındaki ilişki Tablo 12’de yer almaktadır. Annelerin eğitim düzeyine göre mtDNA kopya sayısı değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,718$ ). Annelerin mesleğine bakıldığında ev hanımlarında mtDNA kopya sayısı ortalaması  $52,698 \pm 22,007$  ile çalışan diğer anne gruplarından daha yüksek görünmesine rağmen, arada istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ( $p=0,109$ ). Psikiyatrik hastalığı olan annelerde ortalama  $50,384 \pm 22,330$  iken, olmayan annelerde  $50,960 \pm 23,148$ ’dir, bu iki sonuç birbirinden farklı değerdir ( $p=0,943$ ). Annesinde bedensel hastalık olanların mtDNA kopya sayısı ortalaması  $41,387 \pm 11,220$  iken, olmayanların  $51,848 \pm 23,655$ ’tir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerdir ( $p=0,171$ ). Sigara içen annelerde ortalama kopya sayısı  $51,238 \pm 23,376$  iken, içmeyen annelerde  $48,971 \pm 21,074$ ’tür, anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,717$ ). Alkol içen anne olmadığı için, alkol içen ve içmeyen anneler arasındaki ayırım yapılamamıştır.

Babaların eğitim düzeyine bakıldığında, ortaokul mezunu babalarda mtDNA kopya sayısı ortalaması  $62,998 \pm 20,527$  iken ; lise mezunu babalarda  $55,430 \pm 23,768$ , üniversite mezunu babalarda  $45,373 \pm 22,921$ , ilkokul mezunu babalarda  $43,462 \pm 17,284$ , okuryazar olmayan babalarda ise  $39,124$ ’tür, gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmaktadır ( **$p=0,032$** ). Ancak elde edilen bu veriden bir çıkarım yapılamadığından, babaların eğitim düzeyi için yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Okur-yazar olmayan, ilkokul mezunu ve ortaokul mezunu olan babalar düşük eğitimi grubu oluştururken; lise mezunu ve üniversite mezunu olan babalar yüksek eğitimi grubu oluşturmuştur. Bu sınıflandırmaya dayanarak yapılan yeni analizde mtDNA kopya sayısı ile babaların eğitim düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır ( $p=0,376$ ).

Babaların mesleğine göre kopya sayısı değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0,381$ ). Psikiyatrik hastalığı olan babalarda ortalama mtDNA kopya sayısı  $44,049 \pm 7,829$  iken, olmayan babalarda  $51,103 \pm 23,249$ ’dur, bu iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktur ( $p=0,602$ ). Babasında bedensel hastalık olanların mtDNA kopya sayısı ortalaması  $49,059 \pm 13,225$  iken, olmayanların  $50,965 \pm 23,231$ ’dir, iki grup arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,888$ ).

Sigara içen babalarda ortalama  $52,260 \pm 24,908$  iken, içmeyen babalarda  $49,360 \pm 20,677$ 'dir, anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,508$ ). Alkol kullanan babalarda ortalama değer  $53,737 \pm 25,491$  iken, kullanmayan babalarda ortalama değer  $50,667 \pm 22,874$ 'tür, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,703$ ).

**Tablo 12. mtDNA Kopya Sayısının Anne-Baba Özelliklerine Göre Dağılımı**

		mtDNA Kopya Sayısı		
		Ortalama	Standart Sapma	p
<b>Annenin Eğitim Düzeyi</b>	Okur yazar değil	44,241	26,260	0,718 <sup>b</sup>
	İlkokul	53,647	18,961	
	Ortaokul	51,694	27,774	
	Lise	50,025	22,425	
	Üniversite	45,088	30,617	
<b>Annenin Mesleği</b>	Ev Hanımı	52,698	22,007	0,109 <sup>b</sup>
	Memur	41,923	33,657	
	İşçi	40,038	18,535	
	Serbest meslek	28,406	23,447	
<b>Annenin Psikiyatrik Hastalığı</b>	Var	50,384	22,330	0,943 <sup>a</sup>
	Yok	50,960	23,148	
<b>Annenin Bedensel Hastalığı</b>	Var	41,387	11,220	0,171 <sup>a</sup>
	Yok	51,848	23,655	
<b>Annenin Sigara İçmesi</b>	İçmiyor	51,238	23,376	0,717 <sup>a</sup>
	İçiyor	48,971	21,074	
<b>Annenin Alkol İçmesi</b>	İçmiyor	50,914	22,985	.c
	İçiyor	.	.	

	Okur yazar değil	39,124	.	
<b>Babannın Eğitim Düzeyi</b>	İlkokul	43,462	17,284	<b>0,032<sup>b</sup></b>
	Ortaokul	62,998	20,527	
	Lise	55,430	23,768	
	Üniversite	45,373	22,921	
<b>Babannın Eğitim Düzeyi</b>	Düşük Eğitimli	54,040	21,110	0,376
	Yüksek Eğitimli	49,720	23,680	
<b>Babannın Mesleği</b>	İşsiz	.	.	0,381 <sup>b</sup>
	Memur	48,418	25,098	
	İşçi	49,449	22,534	
	Serbest meslek	55,192	20,364	
<b>Babannın Psikiyatrik Hastalığı</b>	Var	44,049	7,829	0,602 <sup>a</sup>
	Yok	51,103	23,249	
<b>Babannın Bedensel Hastalığı</b>	Var	49,059	13,225	0,888 <sup>a</sup>
	Yok	50,965	23,231	
<b>Babannın Sigara İçmesi</b>	İçmiyor	49,360	20,677	0,508 <sup>a</sup>
	İçiyor	52,260	24,908	
<b>Babannın Alkol İçmesi</b>	İçmiyor	50,667	22,874	0,703 <sup>a</sup>
	İçiyor	53,737	25,491	

<sup>a</sup> Student t-testi, <sup>b</sup> Tek Yönlü ANOVA, <sup>c</sup> Bir grupta analiz yapmak için yeterli veri yoktur.

mtDNA kopya sayısı ile aile, gebelik, doğum ve çocuk özellikleri arasındaki ilişki, Tablo 13'te yer almaktadır. Aile tipi (p=0,718), ailede psikiyatrik hastalık (p=0,855), aile içi sorunlar (p=0,735), oturlan yer (p=0,365), gebelik planı (p=0,406), gebelik istemi (p=0,788), hamilelikte sorun (p=0,541), doğum şekli (p=0,327), doğumda tıbbi sorun (p=0,762), doğum sonrası sorun (p=0,870), en az bir gelişim basamağında gecikme (p=0,690), çocuğun bakımıyla ilgilenen asıl kişi (p=0,591) açılarından değerlendirildiğinde, mtDNA kopya sayısı ile istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Ailenin toplam gelir durumuna bakıldığında ise; 2000-5000 tl alanlarda mtDNA kopya sayısı ortalaması  $43,815 \pm 20,994$  iken, 5000 tl üstünde  $53,590 \pm 34,115$ ; 1000 tl ve altında  $54,145 \pm 19,396$  ve 1000-2000 tl aralığında ise  $55,722 \pm 20,488$ 'dir, gruplar arasında p=0,097 olduğu için anlamlılık saptanamamasına rağmen p değeri anlamlılık seviyesine oldukça yakındır.

**Tablo 13. mtDNA Kopya Sayısının Ailenin, Gebeliğin, Doğumun ve Çocuğun Özelliklerine Göre Dağılımı**

		mtDNA Kopya Sayısı		
		Ortalama	Standart Sapma	p
<b>Aile Tipi</b>	Çekirdek	50,640	22,966	0,718 <sup>a</sup>
	Geniş	53,194	24,038	
<b>Ailede Psikiyatrik Hastalık</b>	Var	49,900	13,807	0,855 <sup>a</sup>
	Yok	51,070	24,143	
<b>Aile İçi Sorunlar</b>	Hiç yok	49,111	26,083	0,735 <sup>b</sup>
	Her evde olduğu kadar	51,752	22,718	
	Çok fazla	44,594	12,987	

<b>Ailenin Toplam Geliri</b>	1000tl ve altı	54,145	19,396	0,097 <sup>b</sup>
	1000-2000 tl	55,722	20,488	
	2000-5000 tl	43,815	20,994	
	5000 tl üstü	53,590	34,115	
<b>Oturulan Yerin Özelliği</b>	İl merkezi	50,324	22,928	0,365 <sup>b</sup>
	İlçe merkezi	57,388	24,977	
	Köy	43,616	18,029	
<b>Gebelik Planı</b>	Planlı	49,917	22,900	0,406 <sup>a</sup>
	Plansız	54,211	23,410	
<b>Gebelik İsteme</b>	İstenen	51,117	23,090	0,788 <sup>a</sup>
	İstenmeyen	49,217	23,009	
<b>Hamilelikte Sorun Yaşama</b>	Var	54,601	16,437	0,541 <sup>a</sup>
	Yok	50,429	23,734	
<b>Doğum Şekli</b>	Normal Doğum	49,382	21,578	0,327 <sup>a</sup>
	Sezeryan	53,897	25,544	
<b>Doğumda Tıbbi Sorun</b>	Var	51,898	25,781	0,762 <sup>a</sup>
	Yok	50,466	21,763	
<b>Doğum Sonrası Sorun</b>	Var	51,479	24,977	0,870 <sup>a</sup>
	Yok	50,688	22,301	
<b>Gelişim Basamağında Gecikme</b>	Var	48,303	20,428	0,690 <sup>a</sup>
	Yok	51,246	23,386	
<b>Çocuğun Bakımıyla İlgilenen</b>	Anne	50,611	23,269	0,591 <sup>a</sup>
	Nine	55,457	19,070	

<sup>a</sup> Student t-testi, <sup>b</sup> Tek Yönlü ANOVA

Sayısal veriler ile mtDNA kopya sayısı arasındaki ilişki Tablo 14’de yer almaktadır. Yaş ile mtDNA kopya sayısı arasındaki korelasyon analizine bakıldığında  $r=0,013$  olup aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,892$ ). Anne yaşı için  $r=0,021$  ( $p=0,826$ ), baba yaşı  $r=0,010$  ( $p=0,916$ ) olarak saptanmış, anlamlı farklılığa ulaşamamıştır. Annenin eğitim yılı için  $r= -0,081$  ( $p=0,395$ ), babanın eğitim yılı için  $r=0,100$  ( $p=0,295$ ) olup anlamlı ilişki yoktur. Kardeş sayısı ile mtDNA kopya sayısı ilişkisinde ise  $r$  skoru  $-0,194$  olup  $p=0,041$ ’dir, aralarında düşük düzeyde de olsa anlamlılık saptanmıştır.

**Tablo 14. mtDNA Kopya Sayısı ile Yaş, Anne-Baba Özellikleri Arasındaki İlişki**

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	0,013	0,892
<b>Annenin Yaşı</b>	0,021	0,826
<b>Babanın Yaşı</b>	0,010	0,916
<b>Annenin Eğitim Yılı</b>	-0,081	0,395
<b>Babanın Eğitim Yılı</b>	0,100	0,295
<b>Kardeş Sayısı</b>	-0,194	<b>0,041</b>

\*Pearson Korelasyon Analizi

Connors ebeveyn ve öğretmen değerlendirme ölçekleri ile mtDNA kopya sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, CADÖ-YK ebeveyn ölçeğinde yer alan karşı gelme ( $r= -0,216$ ;  $p=0,110$ ), bilişsel problemler/dikkatsizlik ( $r= -0,125$ ;  $p=0,358$ ), hiperaktivite ( $r= -0,086$ ;  $p=0,529$ ) ve DEHB İndeksi ( $r= -0,179$ ;  $p=0,188$ ) alt birim puanlarıyla mtDNA kopya sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CÖDÖ-YK öğretmen ölçeğinde ise; karşı gelme ( $r=0,057$ ;  $p=0,722$ ), bilişsel problemler/dikkatsizlik ( $r=0,287$ ;  $p=0,069$ ), hiperaktivite ( $r=0,141$ ;  $p=0,378$ ), DEHB İndeksi-Dikkatsizlik ( $r=0,218$ ;  $p=0,171$ ), DEHB İndeksi-Hiperaktivite ( $r=0,164$ ;  $p=0,305$ ) alt birim puanları ile mtDNA kopya sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır. Tablo 15’de Connors ebeveyn ve öğretmen DEHB değerlendirme ölçek puanları ile mtDNA kopya sayısı arasındaki ilişki yer almaktadır.

**Tablo 15. mtDNA Kopya Sayısı ile Conners Ölçek Puanları Arasındaki İlişki**

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>CADÖ-YK</b>		
Karşı Gelme	-0,216	0,110
Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik	-0,125	0,358
Hiperaktivite	-0,086	0,529
DEHB İndeksi	-0,179	0,188
<b>CÖDÖ-YK</b>		
Karşı Gelme	0,057	0,722
Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik	0,287	0,069
Hiperaktivite	0,141	0,378
DEHB İndeksi- Dikkatsizlik	0,218	0,171
DEHB İndeksi- Hiperaktivite	0,164	0,305

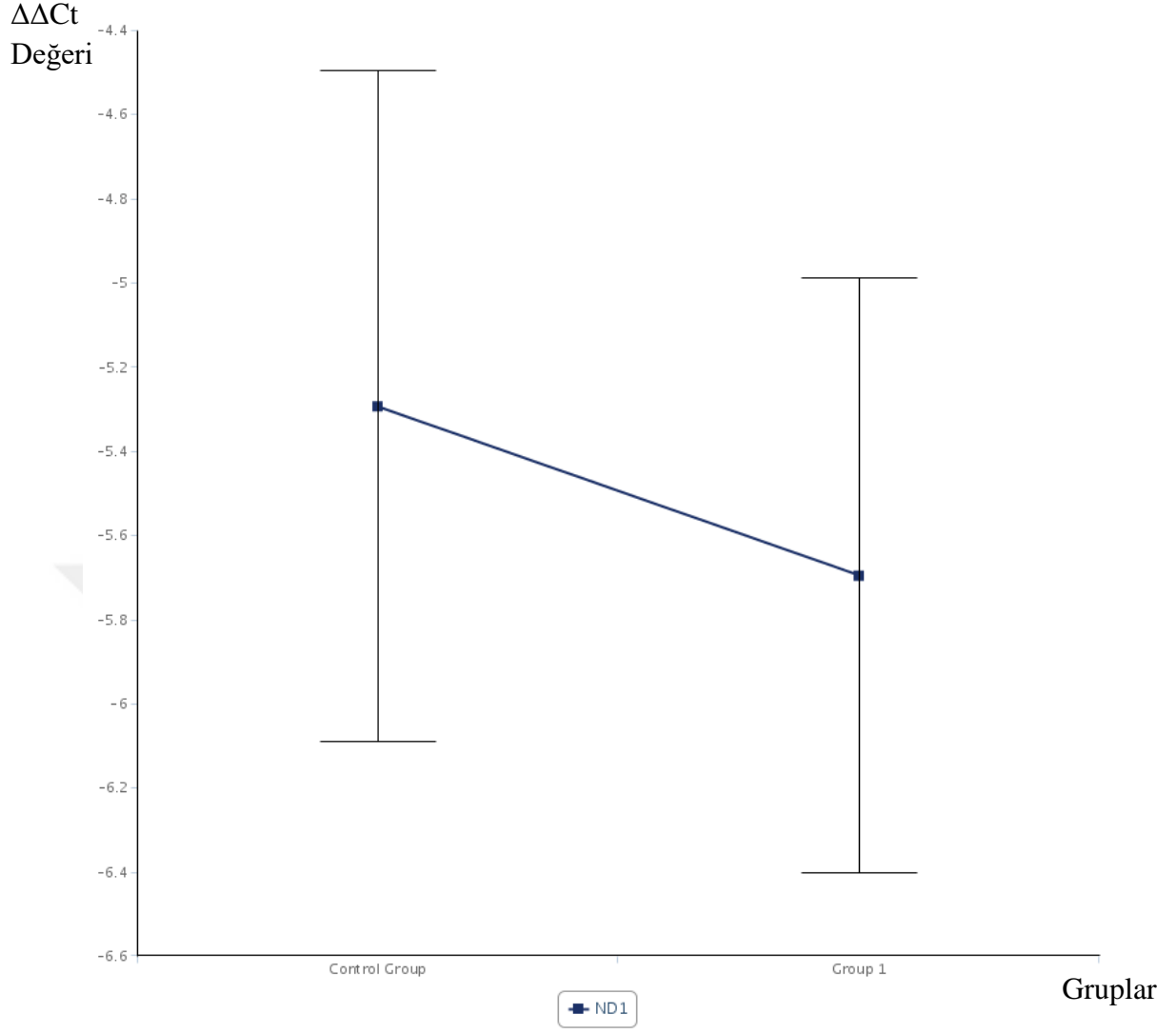
\*Pearson Korelasyon Analizi

Ortalama  $\Delta Ct$  değerlerine göre hesaplanan mtDNA kopya sayılarına ilişkin veriler, Tablo 16'da yer almaktadır. Olgu grubu için hesaplanan mtDNA (ND1) ortalama  $\Delta Ct$  değeri  $11,98 \pm 0,59$ , nDNA (HBB)  $\Delta Ct$  değeri  $17,67 \pm 0,32$  iken, kontrol grubu için hesaplanan mtDNA  $\Delta Ct$  değeri  $12,44 \pm 0,84$ , nDNA  $\Delta Ct$  değeri  $17,73 \pm 0,55$ 'dir. mtDNA  $\Delta Ct$  değerinden, nDNA  $\Delta Ct$  değeri çıkarılarak elde edilen Ortalama  $\Delta\Delta Ct$  değeri olgu grubu için  $-5,70 \pm 0,71$  iken, kontrol grubu için  $-5,29 \pm 0,80$ 'dir. Bu değerler mtDNA kopya sayısı hesaplamasında gereklidir,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülünde gerekli yere yazılarak kopya sayıları hesaplanır. Bu sebeple  $\Delta\Delta Ct$  değerlerinin birbirleriyle kıyaslanması önem arz etmemektedir. Şekil 8'te grupların ortalama  $\Delta\Delta Ct$  değerleri yer almaktadır.

İkinci bir hesaplama yöntemi olarak; yukarıda belirtilen olgu ve kontrol grubu için hesaplanan ortalama  $\Delta\Delta Ct$  değerleri ile  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülü aracılığıyla hesaplanan ortalama mtDNA kopya sayısı olgu grubu için 51,862 iken, kontrol grubu için 39,246'dır. İstatistiksel olarak çok anlamlı olan bu verinin **p değeri= <0,001**'dir. Grupların ortalama mtDNA kopya sayısı değerleri Şekil 9'da yer almaktadır.

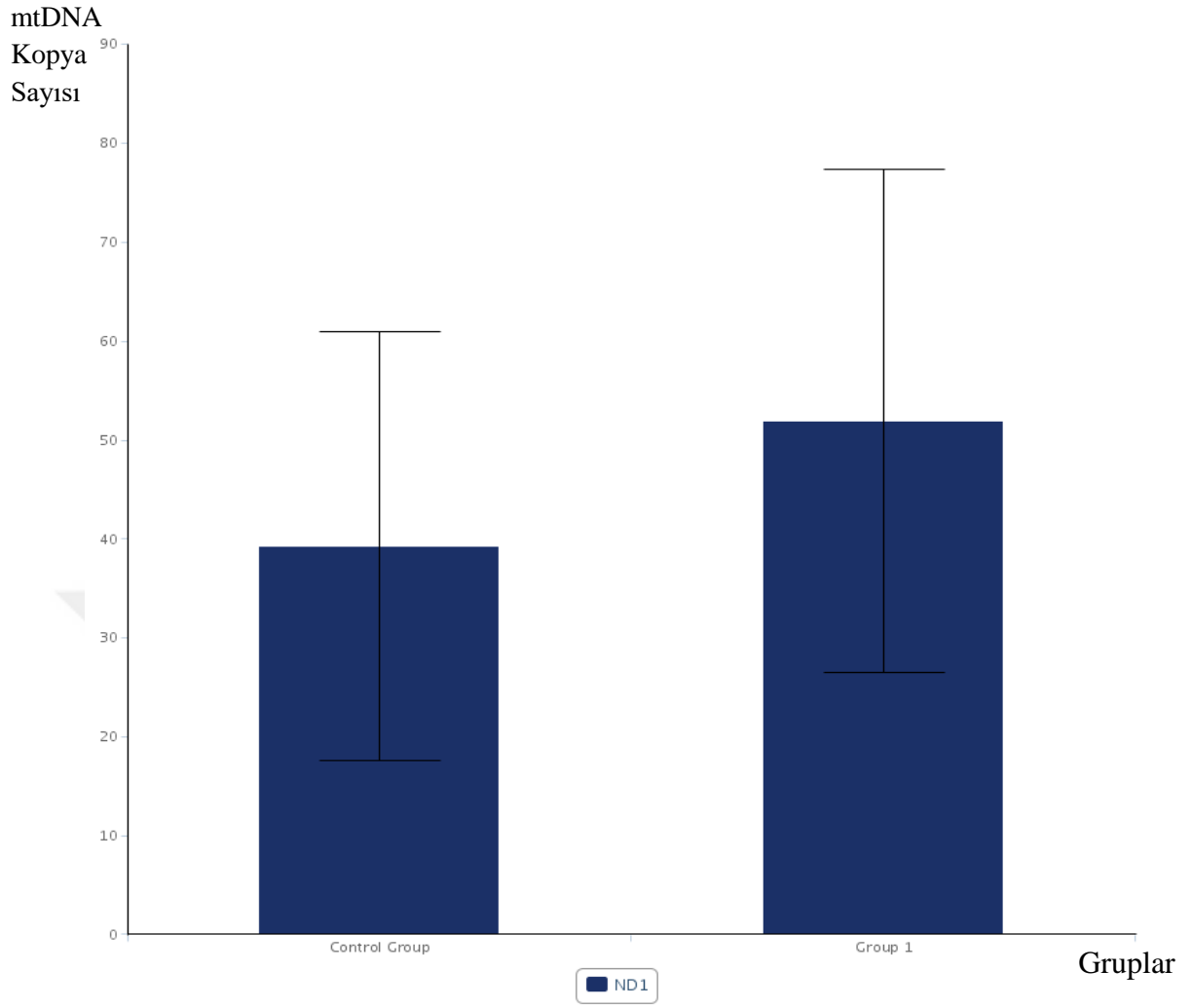
İki grup arasındaki kat farkına (fold change) bakıldığında ise olgu grubunda elde edilen mtDNA kopya sayısı, kontrol grubundan elde edilen mtDNA kopya sayısına göre **1,32** kat daha fazladır (%95 Güven Aralığı: 1,07-1,58). Gruplar arasındaki bu fark Şekil 10'da gösterilmektedir. Bu verilere ilişkin detaylı bilgiler Tablo 16'de yer almaktadır.

nDNA (HBB) ve mtDNA (ND-1) için elde edilen  $\Delta\Delta Ct$  değerleri eğrileri Şekil 11 ve Şekil 12'de yer almaktadır. Şekil 13'te ise mtDNA kopya sayısının gruplara göre dağılımı yer almaktadır. Yeşil renkle kontrol grubu belirtilirken, kırmızı renkle olgu grubu belirtilmiştir. Maximum ile ifade edilen kısım mtDNA kopya sayısının yüksek olduğu kısım iken, minimum ile ifade edilen kısım kopya sayısının düşük olduğu kısımdır. Minimum bölgesine yaklaştıkça yeşil, maximum bölgesine yaklaştıkça ise kırmızı rengin ağırlıklı olarak bulunması, mtDNA kopya sayısı yüksekliğinin olgu grubuyla ilişkili olduğunu gösterirken, kopya sayısı düşüklüğünün ise kontrol grubuyla ilişkili olduğunu gösterir.



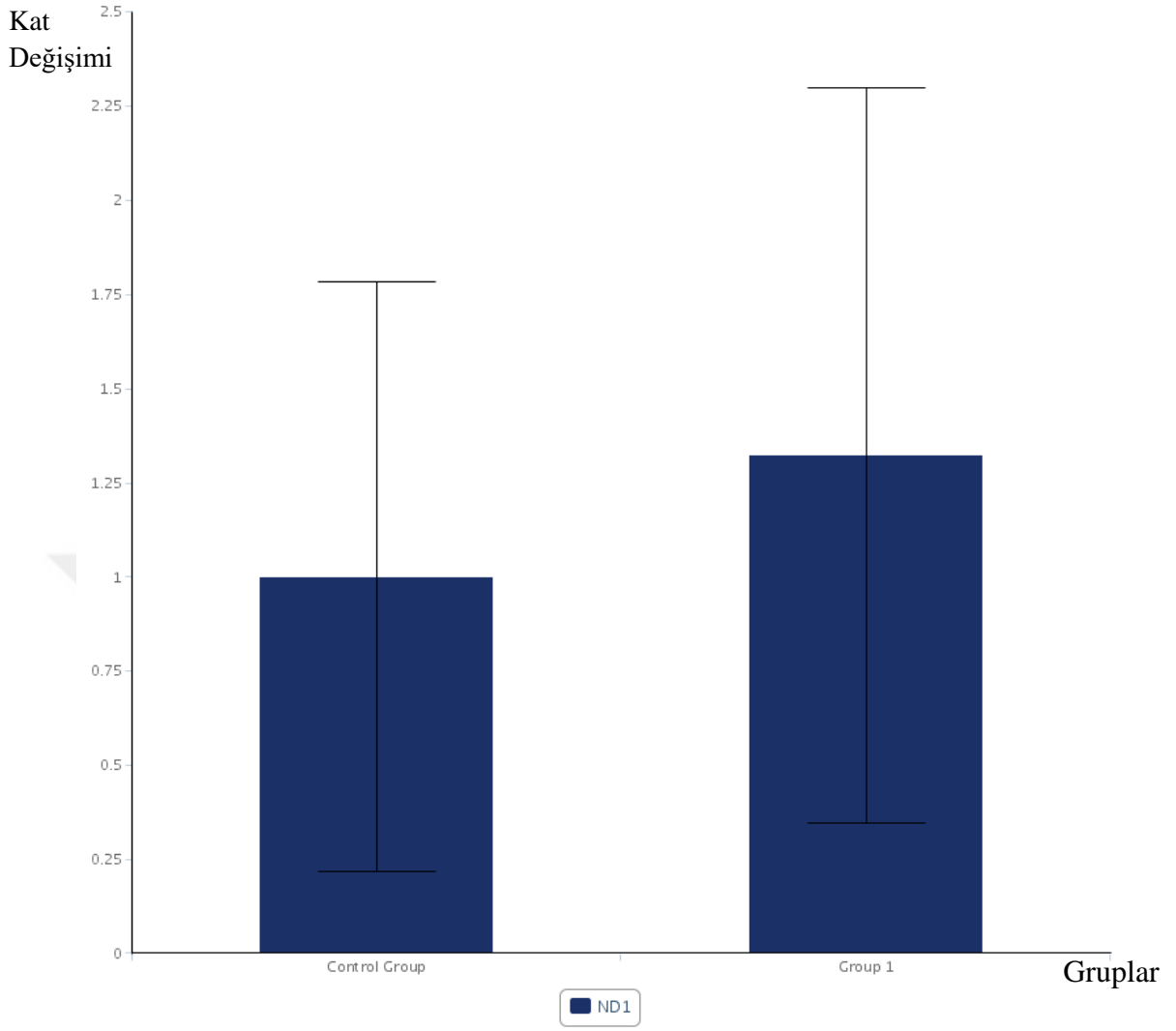
\*Group 1= Olgu Grubu, Control Group= Kontrol Grubu

**Şekil 8. Grupların Ortalama Delta(Ct) Değerleri**



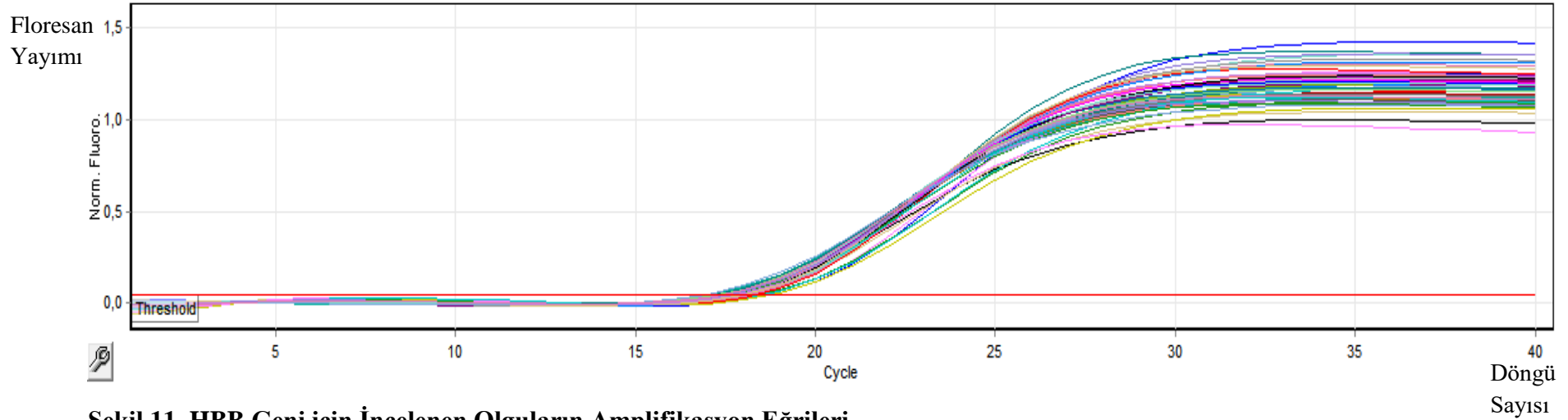
\*Group 1= Olgu Grubu, Control Group= Kontrol Grubu

**Şekil 9. Grupların Ortalama mtDNA Kopya Sayısı Değerleri**

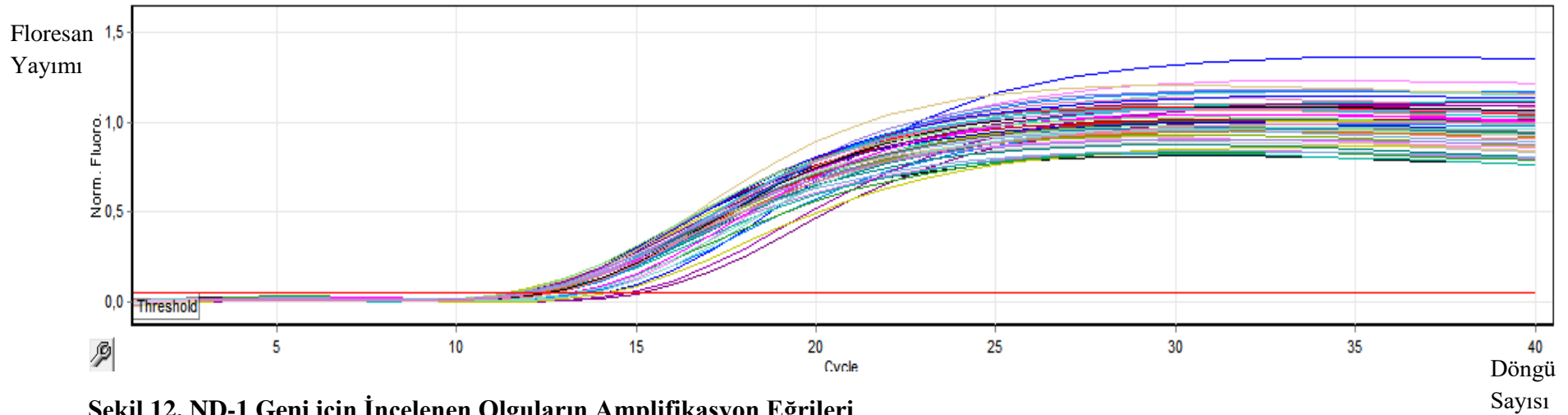


\*Group 1= Olgu Grubu, Control Group= Kontrol Grubu

**Şekil 10. Gruplar Arasındaki mtDNA Kopya Sayısı Kat Değişimi**



Şekil 11. HBB Geni için İncelenen Olguların Amplifikasyon Eğrileri

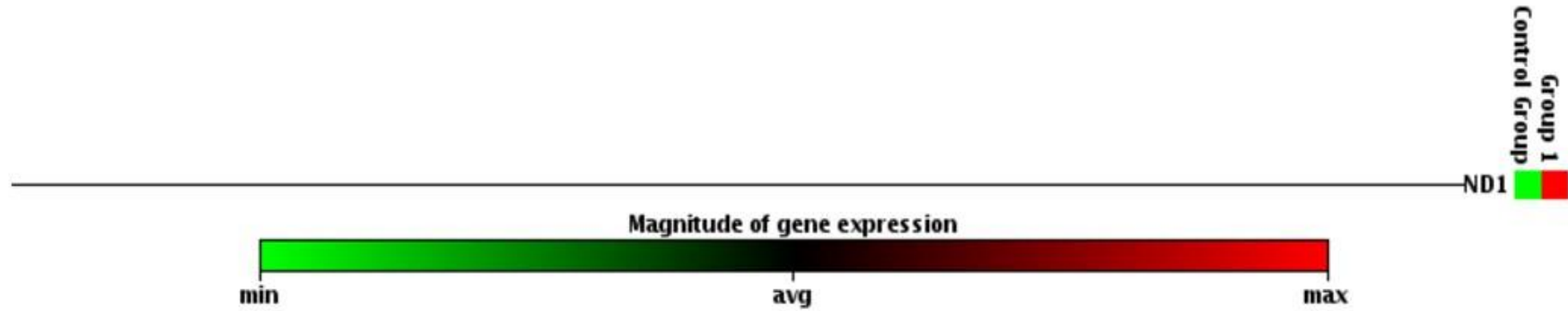


Şekil 12. ND-1 Geni için İncelenen Olguların Amplifikasyon Eğrileri

**Tablo 16. Ortalama  $\Delta Ct$ , Ortalama  $\Delta\Delta Ct$ , Ortalama mtDNA Kopya Sayısı ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) ile Gruplar Arasındaki İlişki**

	Ortalama $\Delta Ct$ Değerleri		Ortalama $\Delta\Delta Ct$		$2^{-\Delta\Delta Ct}$		Kat Değişimi		p
	Kontrol Grubu	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	Olgu Grubu	Olgu / Kontrol	%95 Güven Aralığı	
<b>ND1</b>	12,44 ± 0,84	11,98 ± 0,59	-5,29 ± 0,80	-5,70 ± 0,71	39,246	51,862	<b>1,32</b>	<b>(1,07, 1,58)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HBB</b>	17,73 ± 0,55	17,67 ± 0,32	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,00	1,00	1	(1,00, 1,00)	

\*Student t-testi, ND1= Mitokondrial DNA için Seçilmiş Gen, HBB= Nükleer DNA için Seçilmiş Gen



\*Group 1= Olgu Grubu, Control Group= Kontrol Grubu, Magnitude of gene expression = mtDNA Kopya Sayısı, min = minimum, avg = orta, max = maksimum

**Şekil 13. mtDNA Kopya Sayısının Gruplara Göre Dağılımı**

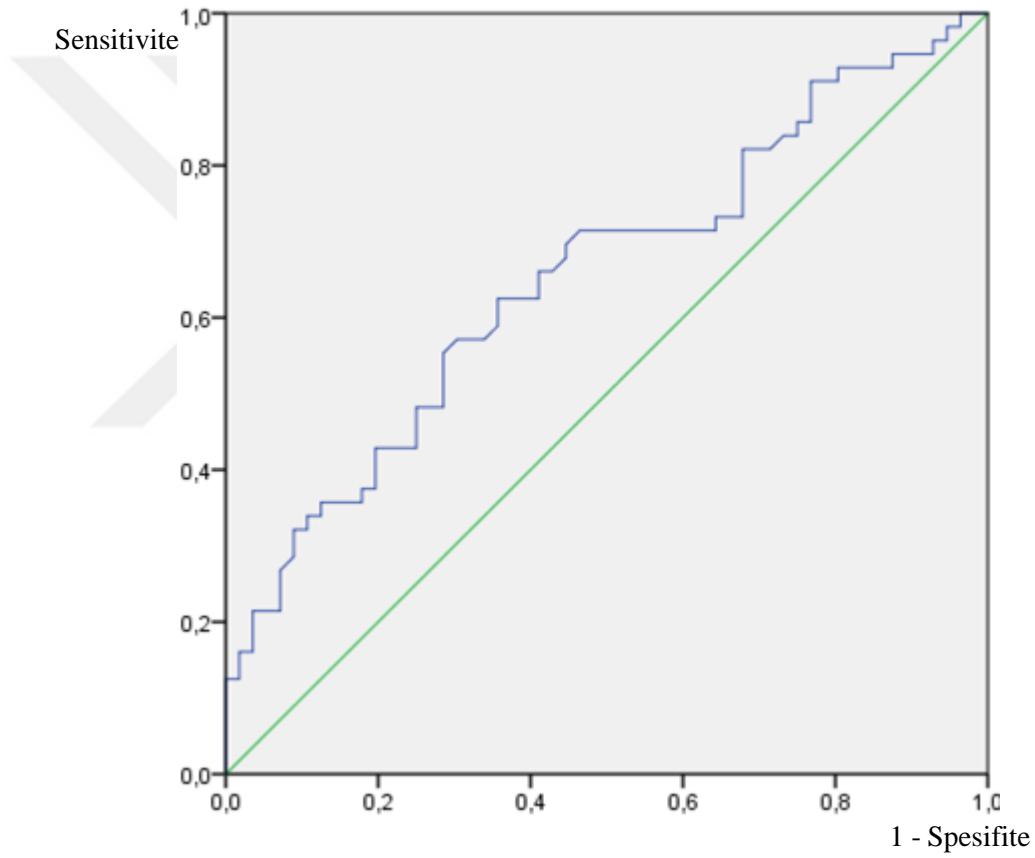
mtDNA kopya sayısını etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin dışlanması amacıyla çoklu regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu modele, mtDNA kopya sayısı ile anlamlı düzeyde ilişki oluşturabilecek faktörler alınmıştır. Modele göre, mtDNA kopya sayısı ile çalışma grupları arasında anlamlı derecede bir ilişki olduğu, olgu grubunda mtDNA kopya sayısı daha yüksekken, kontrol grubunda daha düşük olduğu, diğer faktörlerle ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. mtDNA kopya sayısına ilişkin çoklu regresyon modeli Tablo 17’de yer almaktadır.

**Tablo 17. mtDNA Kopya Sayısına İlişkin Çoklu Regresyon Modeli**

Değişkenler	Standart Olmayan Katsayılar		Standart Katsayılar	t	p
	B	Standart Hata	Beta		
<b>Sabit</b>	54,874	20,344		2,697	0,008
<b>Gruplar</b>	-15,450	4,360	-0,338	-3,544	0,001
<b>Ailenin Toplam Geliri</b>	-4,649	2,507	-0,174	-1,855	0,066
<b>Annenin Bedensel Hastalığı</b>	11,854	7,347	0,148	1,613	0,110
<b>Annenin Sigara İçmesi</b>	-2,459	6,192	-0,038	-0,397	0,692
<b>Babanın Sigara İçmesi</b>	2,025	4,461	0,044	0,454	0,651
<b>Doğumda Tıbbi Sorun</b>	4,674	4,835	0,095	0,967	0,336

\*Regresyon modeli  $R^2=0,14$

Gruplar arasında mtDNA kopya sayısının kestirim puanını hesaplamak amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Analiz sonunda elde edilen grafik Şekil 14'te yer almaktadır. Grafikte elde edilen verilere göre, kestirim puanı hesaplanması için elde edilen **p değeri= 0,005'tir**. Yani ROC eğrisi, gruplar için anlamlı bir kestirim puanı hesaplanabilmesine olanak vermektedir. Bunun için hem sensitivite hem de spesifitesinin en yüksek olduğu değer aranmaktadır. Elde edilen en uygun değer, 45'dir. Bu değer için sensitivite %66 olup, spesifite %59'dur. Yani mitokondrial DNA kopya sayısı kesme değeri 45 olarak alındığında %66 Sensitivite ve %59 Spesifite ile DEHB tanısını yordar.



**Şekil 14. mtDNA Kopya Sayısı ROC Eğrisi**

ROC eğrisi analizine göre mitokondrial DNA kopya sayısı 45'in altı olanlar ile 45 ve üstü olanlar olmak üzere tüm katılımcılar yeniden sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre; mtDNA kopya sayısı 45 ve üstü olanların DEHB tanısı açısından risk altında oldukları düşünülmüştür. Bu riski araştırmak amacıyla logistik regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 18). mtDNA kopya sayısı 45 ve üstü olma, doğumda tıbbi sorun yaşama, annenin bedensel hastalığı varlığı, annenin sigara içmesi ve düşük aile gelirini içeren DEHB risk faktörleri logistik regresyon modeliyle analiz edilmiştir. Bu modele göre mtDNA kopya sayısı 45 ve üstü olma ( $p=0,003$ ) ve doğumda tıbbi sorun yaşama ( $p=0,005$ ) DEHB için anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. mtDNA kopya sayısı 45 ve üstü olma, DEHB tanısı konulma riskini 3,8 (%95 Güven Aralığı: 1,6-9,3) kat artırırken, doğumda tıbbi sorun yaşama ise 3,7 kat (%95 Güven Aralığı: 1,5-9,1) artırmaktadır.

**Tablo 18. DEHB Tanısına Yönelik Logistic Regresyon Modeli**

Değişkenler	p	Odds Ratio (Olasılık Oranı)	%95 Güven Aralığı
<b>mtDNA Kopya Sayısı 45 ve Üstü Olma</b>	<b>0,003</b>	3,810	1,559 - 9,310
<b>Doğumda Tıbbi Sorun</b>	<b>0,005</b>	3,658	1,467 – 9,120
<b>Annenin Bedensel Hastalığı</b>	0,656	1,396	0,322 – 6,059
<b>Annenin Sigara İçmesi</b>	0,607	0,725	0,213 – 2,469
<b>Ailenin Toplam Geliri</b>	0,077		
<b>Ailenin Toplam Geliri (1)</b>	0,249	0,427	0,101 – 1,813
<b>Ailenin Toplam Geliri (2)</b>	0,065	0,39	0,143 – 1,062
<b>Ailenin Toplam Geliri (3)</b>	0,835	1,154	0,300 – 4,433
<b>Sabit</b>	0,289	0,565	

\*Regresyon modeli  $R^2=0,225$

## 5. TARTIŞMA

Çalışmada, 56 çocuktan oluşan DEHB tanılı olgu grubu ile 56 çocuktan oluşan, herhangi bir aktif patolojisi bulunmayan kontrol grubu yer almıştır. Çalışmada yer alan çocuklar 6-16 yaş aralığından seçilmiştir. Çalışma grubunun bu yaş aralığında seçilmesinin esas sebebi, çoğu DEHB hastasının ilk kez bu yaş civarında semptomlarının belirginleşmesi ve hastaneye başvurmasıdır (205).

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık oluşmasını engellemek amacıyla olgu grubundaki çocuklar mümkün olduğunca kontrol grubundaki çocuklarla birebir eşlenmeye çalışılmıştır. Bunun neticesinde olgu ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Olgu grubunda erkek çocuk sayısı, kız çocuk sayısından fazla olup erkek/kız oranı 1,8/1'dir. Bilimsel yazında bu oran toplumsal örneklem için 2-4/1 olarak geçmektedir (2). Çalışmada elde edilen oran, bilimsel yazınla büyük oranda uyumludur.

Alt tip değerlendirmesine göre, çalışmaya katılan DEHB tanılı hastaların, %80,4'ü kombine tip, %12,5'i dikkat eksikliği alt tipi, %7,1'i ise hiperaktivite alt tipidir. Yurt dışı kaynaklı çalışmaların çoğunda dikkat eksikliği alt tipinin en sık alt tip olduğu ve bunu sırasıyla kombine tip ve hiperaktivite alt tipinin izlediği belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmada ise en sık kombine tip (%78), ardından hiperaktive alt tipi ve dikkat eksikliği alt tipi gelmektedir (20). Çalışmamızda elde edilen alt tipler, ülkemiz verileri ile karşılaştırıldığında, kombine tip sıklığı oldukça benzer olup, dikkat eksikliği ve hiperaktivite alt tip sıralaması farklı olarak saptanmıştır.

Olgu grubunda komorbiditenin dışlanması amacıyla, DSM-V tabanlı klinik görüşme ve DSM-IV tabanlı K-SADS uygulaması yapılmıştır. KOKG dışında, komorbiditesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların %19,6'sında KOKG komorbiditesi bulunmaktadır. Bilindiği üzere DEHB'ye en sık eşlik eden komorbidite KOKG'dir ve DEHB tanılı hastaların %50'sine yakınında birlikte görülebilir (206). Olgu grubunda KOKG komorbiditesi dışında eşlik eden

başka bir bozukluğun bulunmaması, grubun mümkün olduğunca pür DEHB tanılı hastalardan oluşmasına katkı sağlamıştır.

Olgu ve kontrol grupları arasında, ailenin tipi, ebeveynlerin yaşları, eğitim düzeyleri, meslekleri, bedensel ve psikiyatrik hastalıkları, sigara ve alkol kullanımları, ailede psikiyatrik hastalık bulunması, aile içi sorunlar, ailenin toplam geliri, oturulan yerin özelliği, gebelik planı ve istemi, hamilelikte ve doğum sonrasında tıbbi sorun yaşama, doğum şekli, gelişim basamağında gecikme olması ve çocuğun bakımıyla asıl ilgilenen kişi açılarından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, olgu grubunda doğumda tıbbi sorun yaşama, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

Çalışmamızda doğum sürecinde majör bozukluklar olan mental retardasyon, serebral palsi ve gelişim geriliğine sebep olabilecek tüm sekeller dışlanmış olmasına rağmen; doğumda tıbbi sorun yaşamayla belirtilen sorunlar erken doğum, zor ya da uzamış doğum, suni sancı verilmesi, makat geliş ve kordon dolanması gibi perinatal minör tıbbi komplikasyonlardır. Bilimsel yazında düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi doğum komplikasyonları DEHB gelişimine neden olabilecek çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır (37). Çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde DEHB tanılı hastalarda perinatal minör tıbbi komplikasyonların daha fazla geliştiğine ulaşılmıştır.

Perinatal minör tıbbi komplikasyonları olan ve olmayan hastaların mtDNA kopya sayısı karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılığa ulaşılmamıştır. mtDNA kopya sayısını etkileyebilen doğumla ilgili komplikasyonlara dair yapılan çalışmalara bakıldığında ise; gestasyon haftasına göre küçük (SGA) ve iri bebeklerde (LGA) normal bebeklere göre mtDNA kopya sayısı düşük olarak saptanmış, bu düşüklük metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile anormal fetal büyümeye bağlanmıştır (207, 208). Bizim çalışmamızda ise minör komplikasyonlara bağlı bir farklılığa ulaşılmamıştır.

Çalışmamızda, her katılımcı için mtDNA kopya sayıları ayrı ayrı hesaplanarak olgu ve kontrol grupları kıyaslandığında, olgu grubu mtDNA kopya sayısı ortalaması  $57,623 \pm 24,827$  iken, kontrol grubu mtDNA kopya sayısı ortalaması  $44,204 \pm 18,926$  olarak hesaplanmıştır. Gruplar için hesaplanan ortalama Ct değerleri baz alınarak gruplar için ortalama mtDNA kopya sayısı hesaplandığında ise olgu grubu mtDNA

kopya sayısı 51,862 iken, kontrol grubu mtDNA kopya sayısı 39,246'dır. Her iki hesaplama yönteminde de olgu grubu mtDNA kopya sayısının, kontrol grubu mtDNA kopya sayısından anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatürde DEHB tanısı olan iki olguda mtDNA mutasyonu saptanmıştır (196). Ayrıca OSB ve DEHB eştanısı olan üç olguda mitokondrial tRNA içindeki mtDNA'da, nokta mutasyonları ve delesyonlar saptanmıştır (197-199). DEHB'de mitokondriyal disfonksiyonun suçlandığı yeni bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada cybrid hücreler adı verilen sitoplazmik hibrit hücreler, DEHB ve kontrol grubundan alınan kandaki plateletlerin, kendi mitokondrisinden yoksun nöroblastom hücrelerinin içine yerleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Bu hücreler diferansiyasyona uğrayarak cybrid nöron halini almıştır. Elde edilen cybrid nöronlar, gruplar arasında karşılaştırılmıştır. DEHB grubunda ATPase6/8 transkripsiyon seviyesi, mitokondrial kompleks V aktivitesi daha düşük, oksidatif stres ise daha yüksek saptanmış, hücresel ve mitokondriyal solunum düşüklüğü ile mitokondrial membran potansiyelinin kaybı gösterilmiştir. Ayrıca serotonin seviyesinin iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışma, kalıtsal bir faktör olarak mitokondriyal disfonksiyonun ve serotoninerjik sistemin DEHB patofizyolojisinde rol oynadığını gösteren ilk çalışmadır. Cybrid nöronlarda saptanan artmış serotonin miktarının, bu hücrelerdeki mitokondriyal defekt sonucu değişmiş serotonerjik nörotransmitter fonksiyonuna bağlı gelişebileceği ve DEHB'ye karakterize bir özellik olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada, mitokondriyal patoloji DEHB için risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (195).

Bilindiği üzere mtDNA kopya sayısı, mitokondriyal disfonksiyonun göstergesidir. Çalışmamızda, mtDNA kopya sayısı, DEHB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Bu veri, DEHB etiopatogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun yer aldığını doğrular niteliktedir. Mitokondriyal disfonksiyonun ise; DEHB gelişimine nasıl sebep olabileceğine dair birtakım hipotezler bulunmaktadır.

Bunlardan ilki, artmış oksidatif stres aracılığıyla oluşan, mitokondrial hasar neticesinde meydana gelen, mitokondriyal disfonksiyondur. Oksidatif hasar; lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri yıkarak proteinin yapısını, DNA'nın kromatin şeklini

değiştirebilir, membran lipit bütünlüğünü bozabilir, mitokondriyal disfonksiyon ve hatta apoptozis oluşturabilir. Bu hasarlar neticesinde hastalık oluşabilir (209-212).

İkincisi, mitokondriyal enerji üretimi esnasında ortaya çıkan oksidatif streştir. Yüksek enerji ihtiyacı bulunan ve oksidatif strese son derece hassas olan nöronal yapıların mitokondrisinde, yoğun enerji üretimi esnasında, ATP'den ADP ve H<sub>2</sub>O üretimi gerçekleşir. Ancak bu yoğun üretim esnasında meydana gelen mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gibi ROS oluşabilir. Böylece, sürekli olarak artan oksidatif stres, verdiği hasarla hastalık oluşumuna sebep olabilir (213-216).

Üçüncüsü, mitokondriyal disfonksiyon neticesinde oluşan dopamin eksikliğidir. DEHB, bilindiği üzere frontostriatal dopamin yollarının eksikliği ile ilişkilendirilmiş bir bozukluktur. Stimülan ilaçlar, dopamin taşıyıcısını bloke ederek, sinaptik dopamin düzeylerinin artışıyla DEHB belirtilerini tedavi etmede etkilidir (217, 218). Disfonksiyonel mitokondri tarafından üretilen, ana oksidanlardan olan hidrojen peroksitin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) artışı, striatal dopamin salınımını baskılayarak DEHB'deki dopamin eksikliğinin altta yatan sebebi olabilir (219).

Dördüncüsü ise mitokondriyal disfonksiyon sonucu oluşan lipid peroksidasyon patolojisinin nöronal hücre membranlarını bozmasıdır. Hasar gören membranlara bağlı olarak dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitter sistemlerin geçirgenliğinin bozulması sonucu, gerekli nörotransmitter miktarına ulaşamayabilir, sonuçta DEHB gelişimine sebebiyet verebilir (220-223).

Psikiyatrik hastalıklarda görülen mtDNA kopya sayısı değişiklikleri ile ilgili olarak, farklı hastalık gruplarında farklı çalışmalar yapılmıştır. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) hastalarında, periferik lenfositlerde ve postmortem beyin dokusunda mtDNA kopya sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır (160, 189). OSB'de, mtDNA kopya sayısındaki artışa bağlı olarak mitokondriyal disfonksiyonun gösterilmesinin sebebi olarak oksidatif strese yanıt olan artmış replikasyon ve azalmış degradasyon (yıkım) gösterilmiştir (189).

Majör depresif bozukluk (MDB) ile takip edilen hastalardaki mtDNA kopya sayısı kontrol grubundakilerden daha yüksek olarak bulunmuştur. Fizyopatolojik olarak, mtDNA miktarındaki değişimin, hipotalamopitüiter aks üzerindeki

hücrelerarası iletişime ve kortikosteroid yollarına etki etmesi sonucu, MDB gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir (175).

Şizofreni hastalarında, beyin dokusu ve periferik lenfositlerdeki mtDNA kopya sayısı anlamlı derecede düşük olarak saptanmışken; iki postmortem çalışmada beyin dokularında anormal bir mtDNA kopya sayısı bildirilmemiştir (180-185). Şizofrenide, hasar görmüş mitokondriye bağlı oluşan disfonksiyon ATP'nin daha az, ROS'un daha fazla üretilmesine sebep olarak kronik oksidatif strese yol açabilmekte ve hastalığa sebep olabilmektedir (224).

Bipolar afektif bozukluk (BAB) tanılı hastalarda, periferik kanla yapılan iki çalışmada mtDNA kopya sayısı anlamlı bir farklılık göstermezken; postmortem beyin dokusuyla yapılan bir çalışmada anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır (179-181). Periferik kanda, mtDNA üzerinde çalışan araştırmacılar BAB tanılı hastalarda mtDNA kopya sayılarında farklılık bulamamalarını hastalığın ilişkili olduğu dokudan örnekler almamalarına bağlamışlardır. Ayrıca bipolar afektif bozukluğu olan hastalarda standart tedavi yöntemi olarak kullanılan lityum tedavisinin altı haftalık düzenli kullanımının ardından ölçülen mtDNA kopya sayısı değişimlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (225).

Ortalama Ct değerlerine göre hesaplandığında, olgu grubunda elde edilen ortalama mtDNA kopya sayısı, kontrol grubundan elde edilen mtDNA kopya sayısına göre **1,32** kat anlamlı olarak daha fazladır. Elde edilen bu veri, DEHB tanılı hastaların mtDNA kopya sayılarının sağlıklı kontrollerden daha yüksek çıktığı şeklinde yorumlanabilir.

Childhood Autism Risk from Genes and Environment study (CHARGE) çalışmasından alınan hastalarla yapılan bir çalışmada, OSB tanılı hastaların mtDNA kopya sayısı tipik gelişen çocuklara göre 1,4 kat daha fazladır, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. mtDNA delesyonları ise 2,6 kat anlamlı olarak daha fazladır (226). Yine CHARGE çalışmasındaki hastalarla yapılan bir olgu sunumunda ise OSB'li hastalarda mtDNA kopya sayısının 1,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (227). Çalışmamızda elde edilen 1,32 kat, OSB hastalarından elde edilen verilerle benzer niteliktedir. Bu çalışmanın literatüre en büyük katkısı, DEHB'li hastalarda mtDNA kopya sayısı kat değişimini belirten ilk çalışma olmasıdır.

Saptanan bu pozitif ilişkinin başka faktörlere bağlı olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; cinsiyet, yaş, komorbidite, DEHB alt tipleri, aile tipi, ebeveyn yaşları, meslekleri, eğitim düzeyleri, bedensel ve psikiyatrik hastalıkları, sigara ve alkol kullanımları, ailede psikiyatrik hastalık görülmesi, aile içi sorunlar, ailenin toplam geliri, oturulan yerin özelliği, gebelik planı ve istemi, hamilelikte, doğumda ve doğum sonrasında tıbbi sorun, doğum şekli, gelişim basamağında gecikme ve çocuğun bakımıyla asıl ilgilenen kişi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ancak baba eğitim düzeyi ve aile toplam geliri düşüklüğü ile mtDNA kopya sayısı düşüklüğü arasında saptanan ilişkinin babaların zekâ seviyesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Zekâ düzeyi düşük olan babaların akademik becerilerde yaşadığı güçlüğüne bağlı olarak eğitim düzeylerinin düşük ve meslek seçimleri sebebiyle aile toplam gelirinin düşük olması muhtemeldir. Her ne kadar, tüm katılımcıların akademik başarılarına bağlı olarak zekâ seviyelerinin normal olduğu düşünülse de zeka testi yapılamaması sebebiyle zeka düzeyi düşük olan bazı olgular atlanmış olabilir. Babanın zekâ düzeyinin düşük olması, genetik geçişle çocuğu etkileyerek mental retardasyona sebep olabilir. Bu duruma bağlı olarak mental retardasyon olan çocuklarda kronik oksidatif strese bağlı olarak mtDNA kopya sayısı düşüklüğünün saptanabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.

Mental retardasyonun eşlik ettiği mitokondrial hastalıklarla yapılan çalışmalarda mitokondriyal DNA'da delesyon ve mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Mitokondriyal POLG geni mutasyonuna bağlı olarak gelişen Miyoserebropati spektrum bozuklukları tanıli gelişim geriliğinin eşlik ettiği bir olguda mtDNA kopya sayısı anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (228). Mental retardasyonun eşlik ettiği Frajil-X geni taşıyan farelerle yapılan çalışmada, mtDNA kopya sayısının normal farelere göre düşük olduğu saptanmıştır (229). Beş farklı premutasyon taşıyan mental retardasyonun eşlik ettiği Frajil X ile İlişkili Tremor/Ataksi Sendromu hastalarıyla yapılan bir çalışmada, iki premutasyonda mtDNA kopya sayısında düşüklük saptanmıştır (230). Bu veriler neticesinde; mental retardasyonda uzun süreli oksidatif strese bağlı olarak mtDNA kopya sayısı düşüklüğünün olabileceği ve bu durumun araştırılmasının gerektiği düşünülmektedir.

DEHB alt tipleri, ayrı ayrı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılığa ulaşamamışken, dikkat eksikliği baskın alt tip ile hiperaktivite baskın alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir farklılık saptanmıştır. Dikkat eksikliği baskın alt tipte mtDNA kopya sayıları, hiperaktivite baskın alt tipten daha yüksektir. Bu verinin istatistiksel açıdan anlamlı olmaması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite baskın alt tip tanısı olan hastaların toplam sayısının düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Her alt tip için örneklem sayısının genişletilerek DEHB alt tipleri ile mtDNA kopya sayısı arasındaki ilişkinin yeniden çalışılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Connors ebeveyn ve öğretmen ölçekleri alt bölüm puanları ile mtDNA kopya sayıları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu veri, mtDNA kopya sayısı yüksekliğinin, hastalığın şiddetinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda mtDNA kopya sayıları ile cinsiyet, yaş, DEHB alt tipleri, KOKG komorbiditesi ve Connors ebeveyn ve öğretmen derecelendirme ölçek skorları arasında ilişki bulunmamış olması; yapılan çoklu lineer regresyon analizinde gruplar dışında diğer faktörlerle anlamlı bir ilişkinin saptanmamış olması; mitokondriyal disfonksiyonun hastalığın şiddetinden ve hastalıkla ilişkili olabilecek diğer etmenlerden bağımsız olduğunu göstermektedir. DEHB'de mitokondriyal disfonksiyonun majör belirleyicisinin hastalığın kendi kökeninden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, DEHB tanısının periferik kan testi aracılığıyla mtDNA kopya sayısı üzerinden belirlenebilmesi veya DEHB'yi toplumda taramak amacıyla kullanılabilmesi için; mtDNA kopya sayısı ile gruplar arasında ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Bunun sonucunda %66 sensitivite ve %59 spesifite ile mtDNA kopya sayısı kesme noktası 45 olarak saptanmıştır. Bu değer üstünde bir değer saptandığında DEHB lehine olup, bu değer altında bir değer saptandığında ise DEHB olma olasılığı oldukça düşüktür.

Belirlenen kesme noktasına göre katılımcıların, düşük ve yüksek mtDNA kopya sayısına sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmasıyla yapılan logistik regresyon analizinde mtDNA kopya sayısı yüksek olanların DEHB olma riski 3,8 kat daha yüksek bulunmuştur.

Benzer istatistiksel yöntemin uygulandığı psikiyatrik bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte; plasenta dekolmanı riskinin hesaplanması için mtDNA kopya sayısının araştırıldığı bir çalışmada, seçilen kesme değerine göre mtDNA kopya sayısı düşük olan grubun, yüksek olan gruba göre plasenta dekolmanı geçirme riski 2,25 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (231). Çalışmamızda ise yüksek mtDNA kopya sayısının, DEHB riskini 3,8 kat artırdığının gösterilmesiyle literatüre yeni bir katkıda bulunulmuştur.

Logistik regresyon analizinden elde edilen bir diğer veri ise; doğumda tıbbi sorun yaşayanların DEHB olma riskinin 3,7 kat artmasıdır. Perinatal minör tıbbi komplikasyonları olan hastaların DEHB gelişme riskinin 1,3-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (232). Elde ettiğimiz bu veri, literatürü doğrular niteliktedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, DEHB alt tiplemesini çeşitlendirmede yetersiz kalması sebebiyle alt tipleme için örneklem sayısının düşüklüğü, klinik olarak yapılan zekâ değerlendirmesinin görevli personel eksikliği sebebiyle test aracılığıyla yapılamamış olması, çalışmanın hastalık patolojisinin zeminini oluşturan beyin dokusundan ziyade periferik kandan elde edilen lökositlerle yapılmış olması, mtDNA kopya sayısı ölçümü için hem çekirdek hem de nükleer DNA üzerinden tek bir genin seçilmesiyle genele uyarlanması, elde edilen sonuca bağlı olarak mitokondriyal disfonksiyonun DEHB'ye mi, yoksa DEHB'nin mi mitokondriyal disfonksiyona sebep olduğunun tam olarak anlaşılabilmesi yer almaktadır.

Ayrıca çalışma, DEHB tanılı hastaların takibini içermediğinden, zamana ve tedaviye bağlı olarak, mitokondriyal disfonksiyonda yaşanan değişimler değerlendirilememiştir.

Yeni nesil dizileme ile ilgili gelişmeler, mtDNA kopya sayısı değişikliklerinin daha geniş çapta araştırılmasına olanak tanımıştır. Bu tekniklerden biri olan tüm ekzom dizi analizi (whole exome sequencing-WES) genetik teknolojinin son dönemde geliştirdiği test panellerinden birisidir. Bu test ile genomun ekzon denilen işlevsel bölgelerine ait DNA'da gerçekleşen tüm değişiklikler belirlenebilmektedir.

Ekzom, vücudun fonksiyonu için gerekli olan proteinlerin üretimini sağlayan genlerin DNA dizilerinin bütünüdür, aslında tüm ekzonların toplamıdır. Bilimin bu zamana kadar belirleyebildiği, hastalığa neden olan mutasyonların birçoğu DNA'nın

ekzon bölgelerinde tespit edilmiştir. Son dönemlere kadar uygulanan genetik testlerin çoğu, sadece tek bir geni ya da hastalıkla ilgili olduğu düşünülen birkaç geni tararken, WES testleri binlerce geni eş zamanlı olarak taramaktadır (233). WES yöntemi kullanılarak geniş çalışma gruplarında yapılan ve mtDNA kopya sayısı değişimlerinin moleküler sebebinin araştırıldığı bir çalışmada heterozigot SLC25A4 gen mutasyonlarının mtDNA miktarında azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir .

DEHB tanılı hastalarda, mtDNA kopya sayısı değişiklikleri ile ilgili olarak farklı hasta grupları ile WES testleri aracılığıyla yapılacak, genişletilmiş izlem çalışmaları ve postmortem beyin dokusu ile yapılacak çalışmalar mitokondrial disfonksiyonunun DEHB üzerindeki etkisinin ve DEHB etiolojisindeki genetik mekanizmanın tam olarak aydınlatılması açısından önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, anlamlı derecede artmış olan mtDNA kopya sayısı ile DEHB arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişki; DEHB'li hastaların etiyopatogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun varlığını doğrulamaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiyolojisini açıklamak amacıyla birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, sebebi halen tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, DEHB etiyopatogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun rolü araştırılmıştır. Mitokondriyal disfonksiyonun varlığı, mtDNA kopya sayısı aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, DEHB'li çocuk ve ergenlerde, mtDNA kopya sayısı aracılığıyla mitokondriyal disfonksiyonun araştırıldığı dünyadaki ilk çalışmadır. Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı dünyadaki ikinci çalışmadır.

Bu çalışmada, belirtilen kısıtlılıklara rağmen DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, mtDNA kopya sayılarının anlamlı derecede yüksek olduğu ve diğer faktörlerle mtDNA kopya sayısı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, DEHB etiyopatogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun yer aldığını destekler niteliktedir.

DEHB tanı ve taraması için biyomarker olarak kullanılabilceği öngörülen mtDNA kopya sayısının kesme değerleri; bu değerlerin sensitivite ve spesifitesi hesaplanmıştır. Ancak, mtDNA kopya sayısı analizi, pahalı bir genetik test olduğu için günümüz şartlarında uygulanabilme ihtimali düşüktür. Gelecekte, mtDNA kopya sayısı analizinin rutinde kullanımı, DEHB erken tanı ve tedavisi için ümit vadetmektedir.

DEHB tanılı hastalarda saptanan yüksek mtDNA kopya sayısının, daha geniş örneklerle yapılacak, mental retardasyonun zekâ testleri aracılığıyla dışlandığı çalışmalarda tekrarlanması gerekmektedir. Postmortem beyin dokusu ile yapılacak çalışmalara ve tedavi verilerinde yapılacak DEHB izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, yeni yapılacak çalışmalarda özellikle WES yöntemi kullanılarak mitokondriyal disfonksiyon DEHB ilişkisinin yeniden incelenmesinin bozukluğun etiyolojisini anlaşılması açısından değerli olacağı düşünülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5): American Psychiatric Association; 2013.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*. 2007.
3. Weis M, G W. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: M L, editor. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. thir edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. p. 645-70.
4. G T. Hyperkinetic syndrome of child, clinical characteristics. *British Journal of Psychiatry*. 1944;144:16-34.
5. Stewart MA. Hyperactive children. *Scientific American*. 1970;222(4):94-8.
6. Still GF. The Goulstonian Lectures. Some abnormal psychical conditions in children. 1902:1008-12.
7. Ebaugh FG. Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. *American Journal of Diseases of Children*. 1923;25(2):89-97.
8. Stryker S. Encephalitis lethargica: The behavior residuals. *Training School Bulletin*. 1925;22:152-7.
9. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *American journal of Psychiatry*. 1937;94(3):577-85.
10. Sancak A. Altı ile Onbir Yaşları Arasında Anksiyete Bozukluğu Olan Çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların WISC-R Performans Testlerinin Karşılaştırılması. İstanbul: Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. 2006.
11. G W. Attention Deficit Hyperactivity Disorder *Child and Adolescent Psychiatry* Ed. Lewis M second edition ed. Maryland USA1996. p. 544-63.
12. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. In: Çetin FÇ, editor. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara, Türkiye2008. p. 293-311.
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 2nd edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.

14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3rd edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
15. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd ed.,rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.; 1987.
16. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
17. The International Classification of Diseases: Tenth Revision (ICD-10). World Health Organisation 1992.
18. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current opinion in psychiatry*. 2007;20(4):386-92.
19. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
20. Tahiroğlu AY, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2005;6:5-10.
21. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(3):431-5.
22. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1432-7.
23. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
24. Li Z, Chang S-h, Zhang L-y, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry research*. 2014;219(1):10-24.
25. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. *Essential cell biology*: Garland Science; 2013.
26. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit

- hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Molecular psychiatry*. 2009;14(5):546-54.
27. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, et al. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PloS one*. 2015;10(4):e0122501.
  28. Comings DE, Chen TJ, Blum K, Mengucci JF, Blum SH, Meshkin B. Neurogenetic interactions and aberrant behavioral co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): dispelling myths. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2005;2(1):50.
  29. Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G, et al. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*. 1997;90(6):991-1001.
  30. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(7):1052-7.
  31. Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough J, McCracken J, et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Molecular psychiatry*. 2004;9(7):711.
  32. Squassina A, Lanktree M, De Luca V, Jain U, Krinsky M, Kennedy JL, et al. Investigation of the dopamine D5 receptor gene (DRD5) in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience letters*. 2008;432(1):50-3.
  33. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Human genetics*. 1993;91(4):405-6.
  34. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Molecular Psychiatry*. 2001;6(4):425.
  35. Waldman ID, Rowe D, Abramowitz A, Kozel S, Mohr J, Sherman S, et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit

- hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(6):1767-76.
36. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2012.
  37. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(1):3-16.
  38. Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Fortier ME, Thakur GA, Bellingham J, et al. LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: interaction with maternal stress during pregnancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012;53(8):892-902.
  39. Slotkin TA, MacKillop EA, Rudder CL, Ryde IT, Tate CA, Seidler FJ. Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(5):1082.
  40. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(6):464-70.
  41. Stefanatos GA, Baron IS. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A neuropsychological perspective towards DSM-V. *Neuropsychology Review*. 2007;17(1):5-38.
  42. Minder B, Das-Smaal EA, JM Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *Journal of Learning Disabilities*. 1994;27(6):393-9.
  43. Wender EH. The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 1986;7(1):35-42.
  44. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *International review of psychiatry*. 2006;18(2):155-72.

45. Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B, Hölling H, Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(1):39-49.
46. Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. Early markers in infants and toddlers for development of ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2014;18(1):14-22.
47. Galéra C, Côté SM, Bouvard MP, Pingault J-B, Melchior M, Michel G, et al. Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(12):1267-75.
48. McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2014;76(8):629-38.
49. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(5):594-602.
50. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current psychiatry reports*. 2011;13(5):333-44.
51. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Annals of allergy*. 1994;72(5):462-7.
52. Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutrition reviews*. 1994;52(5):173-5.
53. Minder B, Das-Smaal EA, Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *Journal of Learning Disabilities*. 1994;27(6):393-9.
54. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(5):301-7.

55. Bekker E, Overtoom C, Kenemans J, Kooij J, De Noord I, Buitelaar Je, et al. Stopping and changing in adults with ADHD. *Psychological medicine*. 2005;35(06):807-16.
56. Bekker EM, Overtoom CC, Kooij JS, Buitelaar JK, Verbaten MN, Kenemans JL. Disentangling deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(10):1129-36.
57. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
58. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1385-90.
59. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1273-84.
60. SESACK SR, CARR DB, OMELCHENKO N, PINTO A. Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1003(1):36-52.
61. Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):316-8.
62. MacMaster FP, Carrey N, Sparkes S, Kusumakar V. Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2003;53(2):184-7.
63. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(8):617-28.
64. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-

- deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry*. 2015;72(5):490-9.
65. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard R, Renshaw PF, Kennedy D, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*. 1997;48(3):589-601.
  66. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(11):1154-63.
  67. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):114-26.
  68. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2011.
  69. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2012;72(3):191-7.
  70. Gillberg C. *ADHD and Its Many Associated Problems*: Oxford University Press; 2014.
  71. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(4):1093-106.
  72. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry*. 2013;70(2):185-98.
  73. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Research in developmental disabilities*. 2010;31(6):1543-51.

74. Becker K, Blomeyer D, El-Faddagh M, Esser G, Schmidt MH, Banaschewski T, et al. From regulatory problems in infancy to attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a moderating role for the dopamine D4 receptor gene? *The Journal of pediatrics*. 2010;156(5):798-803. e2.
75. Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Heutink P, Van Beijsterveldt TC, Boomsma DI. Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(1):83-91.
76. Taylor E, Kendall T, Asherson P, Bailey S, Bretherton K, Brown A, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The NICE guideline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults: national clinical practice guideline number 72. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2009.
77. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. 2011 0031-4005.
78. Nada-Raja S, Langley JD, McGEE R, Williams SM, Begg DJ, Reeder AI. Inattentive and hyperactive behaviors and driving offenses in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(4):515-22.
79. Galéra C, Messiah A, Melchior M, Chastang J-F, Encrenaz G, Lagarde E, et al. Disruptive behaviors and early sexual intercourse: The GAZEL Youth Study. *Psychiatry Research*. 2010;177(3):361-3.
80. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(2):192-202.
81. Jensen CM, Steinhausen H-C. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2015;7(1):27-38.
82. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use

- and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clinical psychology review*. 2011;31(3):328-41.
83. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1424-31.
  84. Kooij JS, Huss M, Asherson P, Akehurst R, Beusterien K, French A, et al. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *Journal of attention disorders*. 2012:1087054711435361.
  85. Walkup JT, Stossel L, Rendleman R. Beyond rising rates: personalized medicine and public health approaches to the diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(1):14.
  86. Brahmabhatt K, Hilty DM, Hah M, Han J, Angkustsiri K, Schweitzer J. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder during adolescence in the primary care setting: a concise review. *Journal of Adolescent Health*. 2016.
  87. Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of psychopharmacology*. 2011:0269881111412095.
  88. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: pharmacological and psychological interventions in children, young people and adults. London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2008.
  89. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13(1):i7-i30.
  90. Eyüp ES AA, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye2008.
  91. Nutt D, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from

- the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2007;21(1):10-41.
92. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisi. In: Semerci B, Öztürk M, T T, editors. *Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi*. İstanbul: Turkish Association for Psychopharmacology; 2015. p. 31-57.
  93. Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(3):253-61.
  94. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *European Neuropsychopharmacology*. 2004;14(1):11-28.
  95. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clinical therapeutics*. 2008;30(5):942-57.
  96. Arnsten AF. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2376-83.
  97. Montañés-Rada F, Gangoso-Fermoso A, Martínez-Granero M. [Drugs for attention deficit hyperactivity disorder]. *Revista de neurologia*. 2008;48(9):469-81.
  98. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(1):24-9.
  99. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Medscape General Medicine*. 2006;8(4):4.
  100. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(11):1896-901.

101. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(6):721-30.
102. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. *Annual review of cell biology*. 1988;4(1):289-331.
103. Ribas V, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondria, cholesterol and cancer cell metabolism. *Clinical and translational medicine*. 2016;5(1):22.
104. Wallace DC. Mitochondria as chi. *Genetics*. 2008;179(2):727-35.
105. Herrmann JM, Neupert W. Protein transport into mitochondria. *Current opinion in microbiology*. 2000;3(2):210-4.
106. Seagrave W. *History of the Universe*. United Kingdom: Penny Press; 2012.
107. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2002). There is no corresponding record for this reference. 1997.
108. College O. *Oxidative Phosphorylation* 2013.
109. Weitzman P, editor *Krebs citric acid cycle: half a century and still turning*. *Biochem Soc Symp*.
110. Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003;74(9):1188-99.
111. Mayes PA, Botham KM. The respiratory chain & oxidative phosphorylation. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 2003:92.
112. Tyler D. *The mitochondrion in health and disease* VCH. Publishers Inc, New York. 1992;557.
113. Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nature reviews Genetics*. 2015;16(9):530.
114. Saudubray J-M, Van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases*: Springer; 2012.
115. Schapira AH. Mitochondrial disease. *The Lancet*. 2006;368(9529):70-82.
116. PON LA, VESTWEBER D, YANG M, SCHATZ G. Interaction between mitochondria and the nucleus. *J Cell Sci*. 1989;1989(Supplement 11):1-11.

117. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *The Lancet Neurology*. 2002;1(6):343-51.
118. Schapira A, Cock H. Mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *European journal of clinical investigation*. 1999;29(10):886-98.
119. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proceedings of the National academy of Sciences*. 1980;77(11):6715-9.
120. Thorburn DR, Dahl HHM. Mitochondrial disorders: genetics, counseling, prenatal diagnosis and reproductive options. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2001;106(1):102-14.
121. Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene*. 1999;238(1):211-30.
122. Chaturvedi S, Bala K, Thakur R, Suri V. Mitochondrial encephalomyopathies: advances in understanding. *Medical science monitor*. 2005;11(7):RA238-RA46.
123. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *New England journal of medicine*. 1995;333(10):638-44.
124. Wang Y, Bogenhagen DF. Human mitochondrial DNA nucleoids are linked to protein folding machinery and metabolic enzymes at the mitochondrial inner membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(35):25791-802.
125. Iborra FJ, Kimura H, Cook PR. The functional organization of mitochondrial genomes in human cells. *BMC biology*. 2004;2(1):9.
126. Bogenhagen D, Clayton DA. Mouse L cell mitochondrial DNA molecules are selected randomly for replication throughout the cell cycle. *Cell*. 1977;11(4):719-27.
127. Birky Jr CW. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. *Annual review of genetics*. 2001;35(1):125-48.
128. Olson MW, Wang Y, Elder RH, Kaguni LS. Subunit Structure of Mitochondrial DNA Polymerase from *Drosophila* Embryos PHYSICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDIES. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(48):28932-7.
129. Fan L, Sanschagrin PC, Kaguni LS, Kuhn LA. The accessory subunit of mtDNA polymerase shares structural homology with aminoacyl-tRNA synthetases:

- implications for a dual role as a primer recognition factor and processivity clamp. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(17):9527-32.
130. Lim SE, Longley MJ, Copeland WC. The mitochondrial p55 accessory subunit of human DNA polymerase  $\gamma$  enhances DNA binding, promotes processive DNA synthesis, and confers N-ethylmaleimide resistance. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(53):38197-203.
  131. Ekstrand MI, Falkenberg M, Rantanen A, Park CB, Gaspari M, Hultenby K, et al. Mitochondrial transcription factor A regulates mtDNA copy number in mammals. *Human molecular genetics*. 2004;13(9):935-44.
  132. Gérard M-A, Krol A, Carbon P. Transcription factor hStaf/ZNF143 is required for expression of the human TFAM gene. *Gene*. 2007;401(1):145-53.
  133. Virbasius JV, Scarpulla RC. Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(4):1309-13.
  134. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92(6):829-39.
  135. Weitzel JM, Iwen KAH, Seitz HJ. Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. *Experimental physiology*. 2003;88(1):121-8.
  136. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science*. 2003;299(5608):896-9.
  137. Clayton D. Structure and function of the mitochondrial genome. *Journal of inherited metabolic disease*. 1992;15(4):439-47.
  138. Holt IJ, Lorimer HE, Jacobs HT. Coupled leading-and lagging-strand synthesis of mammalian mitochondrial DNA. *Cell*. 2000;100(5):515-24.
  139. Litoshenko A. Renewal of mitochondrial DNA in the liver of rats of different ages. *Biulleten'eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1984;97(3):299-301.
  140. Hao H, Bonilla E, Manfredi G, DiMauro S, Moraes CT. Segregation patterns of a novel mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene associated with

- myopathy and diabetes mellitus. *American journal of human genetics*. 1995;56(5):1017.
141. Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, Stewart JD, He L, Schaefer AM, et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain*. 2007;131(2):329-37.
  142. Fonzo AD, Bordoni A, Crimi M, Sara G, Bo RD, Bresolin N, et al. POLG mutations in sporadic mitochondrial disorders with multiple mtDNA deletions. *Human mutation*. 2003;22(6):498-9.
  143. Simon M, PhD, DK, Johns M, DR. Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. *Annual review of medicine*. 1999;50(1):111-27.
  144. Fenghao X, Morin C, Mitchell G, Ackerley C, Robinson BH. The role of the LRPPRC (leucine-rich pentatricopeptide repeat cassette) gene in cytochrome oxidase assembly: mutation causes lowered levels of COX (cytochrome c oxidase) I and COX III mRNA. *Biochemical Journal*. 2004;382(1):331-6.
  145. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(2):209-25.
  146. Filomeni G, Ciriolo MR. Redox control of apoptosis: an update. *Antioxidants & redox signaling*. 2006;8(11-12):2187-92.
  147. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
  148. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Experimental neurobiology*. 2015;24(4):325-40.
  149. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta paediatrica*. 2007;96(9):1269-74.
  150. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(4):451-5.

151. Archana E, Pai P, Prabhu BK, Shenoy RP, Prabhu K, Rao A. Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Neurochemical research*. 2012;37(2):330-4.
152. Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2012;66(3):220-6.
153. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(8):1491-4.
154. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(10):991-1000.
155. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Brief report: attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to n-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2013;65(5):1313-8.
156. Barja G. Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specificity, and relation to aging and longevity. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 1999;31(4):347-66.
157. Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, McGinnis W, Koibuchi N. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). *The Cerebellum*. 2011;10(1):43-8.
158. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(47):49064-73.
159. Jou S-H, Chiu N-Y, Liu C-S. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Chang Gung Med J*. 2009;32(4):370-9.
160. Gu F, Chauhan V, Kaur K, Brown W, LaFauci G, Wegiel J, et al. Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism. *Translational psychiatry*. 2013;3(9):e299.

161. Baloyannis SJ. Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2006;9(2):119-26.
162. Leterrier J, Rusakov D, Nelson B, Linden M. Interactions between brain mitochondria and cytoskeleton: Evidence for specialized outer membrane domains involved in the association of cytoskeleton-associated proteins to mitochondria in situ and in vitro. *Microscopy research and technique*. 1994;27(3):233-61.
163. Petersen MH, Budtz-Jørgensen E, Sørensen SA, Nielsen JE, Hjermind LE, Vinther-Jensen T, et al. Reduction in mitochondrial DNA copy number in peripheral leukocytes after onset of Huntington's disease. *Mitochondrion*. 2014;17:14-21.
164. Pyle A, Anugraha H, Kurzawa-Akanbi M, Yarnall A, Burn D, Hudson G. Reduced mitochondrial DNA copy number is a biomarker of Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2016;38:216. e7-. e10.
165. Toker L, Agam G. Mitochondrial dysfunction in psychiatric morbidity: current evidence and therapeutic prospects. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:2441.
166. Altar CA, Jurata LW, Charles V, Lemire A, Liu P, Bukhman Y, et al. Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts. *Biological psychiatry*. 2005;58(2):85-96.
167. Ben-Shachar D. The interplay between mitochondrial complex I, dopamine and Sp1 in schizophrenia. *Journal of neural transmission*. 2009;116(11):1383-96.
168. Mancuso M, Ricci G, Choub A, Filosto M, DiMauro S, Davidzon G, et al. Autosomal dominant psychiatric disorders and mitochondrial DNA multiple deletions: report of a family. *Journal of affective disorders*. 2008;106(1):173-7.
169. Andreatza AC, Shao L, Wang J-F, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(4):360-8.

170. Sequeira A, Martin MV, Rollins B, Moon EA, Bunney WE, Macciardi F, et al. Mitochondrial mutations and polymorphisms in psychiatric disorders. *Frontiers in genetics*. 2012;3.
171. Gardner A, Johansson A, Wibom R, Nennesmo I, von Döbeln U, Hagenfeldt L, et al. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients. *Journal of affective disorders*. 2003;76(1):55-68.
172. Koene S, Kozicz T, Rodenburg R, Verhaak C, De Vries M, Wortmann S, et al. Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;114(1):327-32.
173. Ryu JS, Lee SJ, Sung IY, Ko TS, Yoo HI. Depressive episode with catatonic features in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Journal of child neurology*. 2009;24(10):1307-9.
174. Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM, et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Annals of medicine*. 2008;40(4):281-95.
175. Cai N, Chang S, Li Y, Li Q, Hu J, Liang J, et al. Molecular signatures of major depression. *Current Biology*. 2015;25(9):1146-56.
176. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011;29(3):311-24.
177. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2000;2(3):180-90.
178. Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Molecular psychiatry*. 2005;10(10):900.
179. Kakiuchi C, Ishiwata M, Kametani M, Nelson C, Iwamoto K, Kato T. Quantitative analysis of mitochondrial DNA deletions in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(4):515-22.

180. Sabunciyan S, Kirches E, Krause G, Bogerts B, Mawrin C, Llenos I, et al. Quantification of total mitochondrial DNA and mitochondrial common deletion in the frontal cortex of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of neural transmission*. 2007;114(5):665-74.
181. Torrell H, Montaña E, Abasolo N, Roig B, Gaviria AM, Vilella E, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) in brain samples from patients with major psychiatric disorders: gene expression profiles, mtDNA content and presence of the mtDNA common deletion. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2013;162(2):213-23.
182. Li Z, Hu M, Zong X, He Y, Wang D, Dai L, et al. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with risperidone treatment response in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia. *Scientific reports*. 2015;5.
183. Roberts R, Barksdale K, Roche J, Lahti A. Decreased synaptic and mitochondrial density in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2015;168(1):543-53.
184. Somerville SM, Conley RR, Roberts RC. Mitochondria in the striatum of subjects with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12(1):48-56.
185. Uranova N, Bonartsev P, Brusov O, Morozova M, Rachmanova V, Orlovskaya D. The ultrastructure of lymphocytes in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007;8(1):30-7.
186. Kowaltowski AJ, de Souza-Pinto NC, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(4):333-43.
187. Legido A, Jethva R, Goldenthal MJ, editors. *Mitochondrial dysfunction in autism*. Seminars in pediatric neurology; 2013: Elsevier.
188. Rossignol D, Frye R. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*. 2012;17(3):290.
189. Chen S, Li Z, He Y, Zhang F, Li H, Liao Y, et al. Elevated mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells is associated with childhood autism. *BMC psychiatry*. 2015;15(1):50.

190. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative stress and ADHD: a meta-analysis. *Journal of attention disorders*. 2015;19(11):915-24.
191. Jeng JY, Yeh TS, Lee JW, Lin SH, Fong TH, Hsieh RH. Maintenance of mitochondrial DNA copy number and expression are essential for preservation of mitochondrial function and cell growth. *Journal of cellular biochemistry*. 2008;103(2):347-57.
192. Malik AN, Czajka A. Is mitochondrial DNA content a potential biomarker of mitochondrial dysfunction? *Mitochondrion*. 2013;13(5):481-92.
193. Xing J, Chen M, Wood CG, Lin J, Spitz MR, Ma J, et al. Mitochondrial DNA content: its genetic heritability and association with renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(15):1104-12.
194. Lee H-C, Wei Y-H. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(4):822-34.
195. Verma P, Singh A, Nthenge-Ngumbau DN, Rajamma U, Sinha S, Mukhopadhyay K, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder suffers from mitochondrial dysfunction. *BBA clinical*. 2016;6:153-8.
196. Wallace DC, Lott MT, Shoffner JM, Ballinger S. Mitochondrial DNA mutations in epilepsy and neurological disease. *Epilepsia*. 1994;35(s1).
197. Graf WD, Marin-Garcia J, Gao H, Pizzo S, Naviaux RK, Markusic D, et al. Autism associated with the mitochondrial DNA G8363A transfer RNA<sup>Lys</sup> mutation. *Journal of Child Neurology*. 2000;15(6):357-61.
198. Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, Landi P, Silvestri S, Vatteroni E, et al. Psychiatric disorders and mitochondrial dysfunctions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(2):270-5.
199. Shoffner JM. Mitochondrial defects in basal ganglia diseases. *Current opinion in neurology*. 1995;8(6):474-9.
200. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>ΔΔCT method. *methods*. 2001;25(4):402-8.
201. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age

- children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T). Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health. 2004;11(3):109-16.
202. Kaner S, Buyukozturk S, Iseri E. Conners parent rating scale-revised short: Turkish standardization study/Conners anababa dereceleme olcegi-yenilenmis kisa: Turkiye stardardizasyon calismasi. Archives of Neuropsychiatry. 2013;50(2):100-10.
203. Kaner S, Büyüköztürk S, Iseri E. Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa: Türkiye Uyarlama Çalışması. Eğitim ve Bilim. 2013;38(167):81.
204. Ahmed FE. Detection of genetically modified organisms in foods. TRENDS in Biotechnology. 2002;20(5):215-23.
205. Kieling R, Rohde LA. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. In: Stanford C, Tannock R, editors. Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 1-16.
206. Hechtman L, Etcovitch J, Platt R, Arnold LE, Abikoff HB, Newcorn JH, et al. Does multimodal treatment of ADHD decrease other diagnoses? Clinical Neuroscience Research. 2005;5(5):273-82.
207. Gemma C, Sookoian S, Alvarinas J, Garcia SI, Quintana L, Kanevsky D, et al. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. Obesity (Silver Spring, Md). 2006;14(12):2193-9.
208. Diaz M, Aragonés G, Sanchez-Infantes D, Bassols J, Perez-Cruz M, de Zegher F, et al. Mitochondrial DNA in placenta: associations with fetal growth and superoxide dismutase activity. Hormone research in paediatrics. 2014;82(5):303-9.
209. Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. Biochemical Journal. 2011;434(2):201-10.
210. García-Giménez JL, Ledesma AMV, Esmoris I, Romá-Mateo C, Sanz P, Viña J, et al. Histone carbonylation occurs in proliferating cells. Free Radical Biology and Medicine. 2012;52(8):1453-64.

211. Martínez A, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I. Protein targets of oxidative damage in human neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates. *Brain Pathology*. 2010;20(2):281-97.
212. Wang Y, Yang J, Yi J. Redox sensing by proteins: oxidative modifications on cysteines and the consequent events. *Antioxidants & redox signaling*. 2012;16(7):649-57.
213. Davies KJ, editor *Oxidative stress: the paradox of aerobic life*. Biochemical Society Symposia; 1995: Portland Press Limited.
214. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:91-123.
215. Mattson MP, Liu D. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromolecular medicine*. 2002;2(2):215-31.
216. Rich P. *The molecular machinery of Keilin's respiratory chain*. Portland Press Limited; 2003.
217. Faraone SV. Advances in the genetics and neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2006;60(10):1025-7.
218. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 1998;44(10):951-8.
219. Avshalumov MV, Rice ME. Activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> (KATP) channels by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> underlies glutamate-dependent inhibition of striatal dopamine release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(20):11729-34.
220. Chen J-R, Hsu S-F, Hsu C-D, Hwang L-H, Yang S-C. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2004;15(8):467-72.
221. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009;51(8):580-92.
222. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC psychiatry*. 2008;8(1):S5.
223. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002;61(1):61-9.

224. Castellani R, Hirai K, Aliev G, Drew KL, Nunomura A, Takeda A, et al. Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*. 2002;70(3):357-60.
225. de Sousa RT, Uno M, Zanetti MV, Shinjo SM, Busatto GF, Gattaz WF, et al. Leukocyte mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;48:32-5.
226. Wong S, Napoli E, Krakowiak P, Tassone F, Hertz-Picciotto I, Giulivi C. Role of p53, mitochondrial DNA deletions, and paternal age in autism: a case-control study. *Pediatrics*. 2016:e20151888.
227. Napoli E, Wong S, Hertz-Picciotto I, Giulivi C. Deficits in bioenergetics and impaired immune response in granulocytes from children with autism. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1405-10.
228. Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, et al. Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain & development*. 2015;37(7):719-24.
229. Conca Dioguardi C, Uslu B, Haynes M, Kurus M, Gul M, Miao DQ, et al. Granulosa cell and oocyte mitochondrial abnormalities in a mouse model of fragile X primary ovarian insufficiency. *Molecular human reproduction*. 2016;22(6):384-96.
230. Napoli E, Song G, Wong S, Hagerman R, Giulivi C. Altered Bioenergetics in Primary Dermal Fibroblasts from Adult Carriers of the FMR1 Premutation Before the Onset of the Neurodegenerative Disease Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Cerebellum (London, England)*. 2016;15(5):552-64.
231. Workalemahu T, Enquobahrie DA, Yohannes E, Sanchez SE, Gelaye B, Qiu C, et al. Placental telomere length and risk of placental abruption. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(17):2767-72.
232. Halmoy A, Klungsoyr K, Skjaerven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71(5):474-81.

233. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(16):1502-11.



## 8. EKLER

### EK- 1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

#### DEHB SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU - EBEVEYN

1. **Olgu No:** Tarih:
2. Hastanın Cinsiyeti: Erkek ( ) Kız ( )
3. Doğum Tarihi:
4. Hastanın Yaşı:
5. Doğum Yeri:
6. Aile Tipi: Çekirdek Aile ( ) Geniş Aile ( ) Parçalanmış Aile ( )

#### **Annenin:**

7. Yaşı:
8. Eğitim Düzeyi: Okur yazar değil ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )
9. Mesleği: Ev Hanımı ( ) Memur ( ) İşçi ( ) Serbest meslek ( ) Diğer:
10. Tedavi Gördüğü Psikiyatrik Rahatsızlık: Depresyon ( ) Anksiyete ( ) Bipolar Boz ( ) Şizofreni ( ) Diğer:
11. Bedensel Hastalık: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:
12. Sigara: İçmiyor ( ) Ara sıra içiyor ( ) Düzenli içiyor ( ) Alışkanlık düzeyinde içiyor ( )
13. Alkol: İçmiyor ( ) Ara sıra içiyor ( ) Düzenli içiyor ( ) Alışkanlık düzeyinde içiyor ( )

#### **Babanın:**

14. Yaşı:
15. Eğitim Düzeyi: Okur yazar değil ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

16. Mesleği: Ev Hanımı ( ) Memur ( ) İşçi ( ) Serbest meslek ( ) Diğer:
17. Tedavi Gördüğü Psikiyatrik Rahatsızlık: Depresyon ( ) Anksiyete ( ) Bipolar Boz ( ) Şizofreni ( ) Diğer:
18. Bedensel Hastalık: Var ( ) Yok ( ) Varsa belirtiniz:
19. Sigara: İçmiyor ( ) Ara sıra içiyor ( ) Düzenli içiyor ( ) Alışkanlık düzeyinde içiyor ( )
20. Alkol: İçmiyor ( ) Ara sıra içiyor ( ) Düzenli içiyor ( ) Alışkanlık düzeyinde içiyor ( )
21. Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü: Var ( ) Yok ( ) Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:
22. Aile içinde sorunlar yaşanır mı?: Hiç ( ) Her evde olduğu kadar ( ) Çok ( )
23. Ailenin toplam geliri: 1000tl ve altı ( ) 1000-2000tl ( ) 2000-5000 ( ) 5000tl üstü ( )
24. Oturulan yerin özelliği: İl Merkezi ( ) İlçe Merkezi ( ) Kasaba ( ) Köy ( )
25. Gebelik: Planlı ( ) Plansız ( )
26. Gebelik: İstenen ( ) İstenmeyen ( )
27. Hamilelik boyunca tıbbi veya psikiyatrik bir sorun yaşandı mı?: Var ( ) Yok ( ) Var ise:
28. Doğum: Normal ( ) Sezeryan ( )
- Doğumda tıbbi sorun yaşandı mı? : Yok ( ) Erken Doğum ( ) Zor ya da Uzamış Doğum ( )
- Suni Sancı ( ) Makat Gelişi ( ) Kordon dolanması ( ) Diğer:
29. Doğum sonrasında çocuğunuz tıbbi bir sorun yaşadı mı? :Yok ( ) Sarılık ( ) Morarma ( ) Kaka Yutma ( )
- Küvöz Bakımı ( ) Düşük doğum ağırlığı ( ) Yenidoğan Enfeksiyonu ( )
- Solunum Yetmezliği ( ) Havale ( ) Diğer:

30. Çocuğunuz kaç aylıkken başını tuttu?:
31. Çocuğunuz kaç aylıkken desteksiz oturdu?:
32. Çocuğunuz kaç aylıkken yürüdü?:
33. Çocuğunuz kaç aylıkken tek tek anlamlı kelimeler çıkardı?:
34. Çocuğunuz kaç yaşında cümle kurmaya başladı?:
35. Çocuğunuz kaç yaşında tuvalet eğitimi aldı?:
36. Çocuğunuzun bakımıyla daha çok kim ilgilenir?: Anne ( ) Baba ( ) Diğer:
37. Çocuğunuzun günlük hayatını en olumsuz etkileyen özelliği hangisidir?:

Tekrarlayan Davranışları ( ) Öfke Patlamaları ( ) Uyku Sorunu ( ) Beslenme Sorunu ( )

Öz bakımında ve günlük işlerinde Yardım Gereksinimi ( ) Kendini İfade Edememesi ( )

**Kardeşler:**

38. Yaşı: Cinsiyeti: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı:  
Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:
39. Yaşı: Cinsiyeti: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı:  
Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:
40. Yaşı: Cinsiyeti: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı:  
Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:

**Aynı evde yaşayan diğer bireyler:**

41. Yakınlık Derecesi: Eğitim Durumu: Psikiyatrik veya Tıbbi Rahatsızlığı:  
Yok ( ) Var ( ) Belirtiniz:



17	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır	0	1	2	3
18	Kıvr kıvrıdır, huzursuzdur .	0	1	2	3
19	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
20	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
21	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
22	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
24	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil)	0	1	2	3
26	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3

**EK- 3. YENİLENMİŞ CONNERS SINIF ÖĞRETMENİ  
DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA (3-17 YAŞ)**

Öğrencinin Adı .....	Cinsiyeti:	K	E	
		(daire içine alınız)		
Doğum tarihi -----/-----/-----	Yaşı:	Sınıfı:		
Ay      Gün      Yıl				
Öğretmenin Adı:-----	Bugünün Tarihi : -----/-----/-----			
-----	Ay			
Gün      Yıl				

**Yönerge:** Aşağıda çocukların okulda yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, problemin son bir ay içerisinde görülme sıklığına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize “son bir ay içerisinde bu sorunun ne kadar görüldüğü” sorusunu sorunuz ve en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer bu problem hiçbir zaman görülüyorsa ya da nadiren ya da çok az görülüyorsa 0’ı yuvarlak içine alınız. Eğer çok doğruysa ya da çok sık görülüyorsa 3’ ü yuvarlak içine alınız. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1’ ya da 2’yi yuvarlak içine alınız. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

		HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık)
1	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır	0	1	2	3
2	Karşı gelir.	0	1	2	3
3	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
4	Öğrendiklerini hemen unuttur.	0	1	2	3
5	Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
6	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder	0	1	2	3
7	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder .	0	1	2	3
8	Kelimedeki harfleri doğru sırada yazamaz	0	1	2	3
9	Hareket etmeden duramaz.	0	1	2	3
10	Kıncidir ya da öğ almak ister.	0	1	2	3
11	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar	0	1	2	3
12	Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.	0	1	2	3
13	Beklenen düzeyde okuyamaz.	0	1	2	3
14	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3

15	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
16	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
17	Sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18	Okul çalışmalarına ilgisizdir.	0	1	2	3
19	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
20	Öfke patlamaları vardır; aniden parlayan, önceden kestirilemeyen davranışlar gösterir.	0	1	2	3
21	Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
22	Matematikte zayıftır.	0	1	2	3
23	Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
24	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker	0	1	2	3
25	Başladığı işi bitiremez	0	1	2	3
26	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).	0	1	2	3
27	Kolay heyecanlanır, düşünmeden hareket eder	0	1	2	3
28	Huzursuzdur, her an ayakta ve hareket halindedir.	0	1	2	3