

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Konan Çocuk ve Ergenlerde Nöropeptit Y Düzeyleri



Özlem HEKİM BOZKURT¹, Esra GÜNEY², Zeynep GÖKER³, Gülser ŞENSES DİNÇ⁴,
Murat ALIŞIK⁵, Özcan EREL⁶, Esra ÇÖP⁷, Özden Şükran ÜNERİ⁸

ÖZET

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en yaygın psikiyatrik bozukluklarından biridir. DEHB'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. DEHB etiyolojisinde rol aldığı düşünülen etkenlerden biri Nöropeptit Y (NPY)'dir. Bu çalışmada, DEHB tanısı konan çocukların NPY düzeylerini değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: 48 DEHB tanısı konmuş çocuk/ergen ve 40 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dahil edildi. DEHB grubu yaş aralığı 6-16 idi. Tüm hastalara Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5)'na göre tanı konuldu.

Bulgular: DEHB tanısı konan çocuklar ile sağlıklı kontrollerin plazma NPY düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($t(86) = -0,887$, $p = 0,378$). Görünümüne göre aşırı hareketlilik-dürtüsellik baskın olduğu 8 (%14,3), dikkatsizliğin baskın olduğu 14 (%30,4) ve bileşik görünümü olan 26 çocukta (%55,4) NPY düzeyleri benzerdi ($F = 0,191$, $p = 0,826$). NPY düzeyleri açısından ilaç kullanan, kullanmayan ve kontrol grupları arasında da fark olmadığı belirlendi ($F = 0,572$, $p = 0,566$). DEHB grubunda yaş ve NPY düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r = 0,349$, $p = 0,015$).

Sonuç: Bu çalışmada DEHB tanısı konan çocuklarda NPY düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı görüldü. Bu bulgu hakkında daha fazla bilgi edinilmesi için fenotip olarak homojen daha büyük örneklemelerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Çocuklar, nöropeptid Y

SUMMARY

Neuropeptide Y Levels in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Objective: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders in adolescence, however, the etiology has not been described. Neuropeptide Y (NPY) is one potential factor that may be involved in the etiology of ADHD. The goal of this study was to evaluate NPY levels in children with ADHD and compare the findings to healthy controls.

Methods: Forty-eight ADHD patients and 40 healthy controls were included in this study. The age range of ADHD patients was 6 to 16 years. All patients were diagnosed according to the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V).

Results: The NPY levels of children with ADHD were compared to healthy controls but were not significantly different ($t(86) = -0.887$, $p = 0.378$). NPY levels were similar ($F = 0.191$, $p = 0.826$) between ADHD presentations, and included 8 children with predominantly hyperactive-impulsive type (14.3%), 14 children with predominantly inattentive type (30.4%), and 26 children with a combined type (55.4%). There was also no difference between ADHD patients using medical treatment, ADHD patients not using medical treatment, and control subjects in terms of NPY levels ($F = 0.572$, $p = 0.566$). There was a significant positive correlation between age and NPY levels in the ADHD group ($r = 0.349$, $p = 0.015$).

Conclusion: This study demonstrated that the NPY levels of ADHD subjects were not different than those of controls. Future studies with homogeneous phenotypes and a larger sample population are needed.

Keywords: Attention-deficit/hyperactivity disorder, Children, Neuropeptide Y

Geliş Tarihi: 04.04.2017 - Kabul Tarihi: 17.08.2017

^{1,3,7}Uzm., ⁸Doç., Sağlık Bilimleri Üniv., Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kl., Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, ²Doç., Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD., Gazi Üniv. Tıp Fak., ⁵Asis., ⁶Prof., Biyokimya AD., Yıldırım Beyazıt Üniv. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Dr. Özlem Hekim Bozkurt, e-posta: hekimozlem@yahoo.com

<https://www.doi.org/10.5080/u22725>

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminin en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklarından biridir. Okul çağı çocuklarında yaygınlığı %5-10'dur. DEHB, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterizedir (APA 2013). DEHB'ye neden olan etkenler kesin olarak bilinmemekle birlikte, etiolojisini anlamaya yönelik birçok çalışma vardır. Günümüzde çeşitli psikolojik, sosyal, genetik ve biyokimyasal etkenlerin DEHB etiopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. DEHB etiolojisinde rol aldığı düşünülen etkenlerden biri de Nöropeptit Y (NPY)'dir.

Periferik ve merkezi sinir sisteminde yüksek oranda bulunan NPY, kotransmitter, nörohormon ve nöromodülatör gibi davranan bir polipeptittir (Lundberg ve ark. 1982). Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta çok sayıda fizyolojik işlevin (beslenme, sirkadiyen ritim, üreme, kan basıncı ve termoregülasyon) düzenlenmesine katkıda bulunur (Bader ve ark. 2001). Beyinde limbik sistem, bazal ganglionlar, hipokampus, amigdala, hipotalamus, lokus seruleus ve serebral kortekste yoğun olarak bulunan NPY'nin, vücudun stres ve kaygı ile ilişkili davranışlarını düzenlemesinin yanı sıra öğrenme, bellek ve bilişsel işlevlerde önemli rolü olduğu bilinmektedir (Eaton ve ark. 2007).

NPY'nin fizyolojik etkileri NPY1R, NPY2R, NPY4R, NPY5R ve NPY6R olmak üzere 5 reseptör tarafından sağlanır (Michel ve ark. 1998). NPY1 reseptörleri beyinde korteksin yüzeyel katmanında ve talamik nükleusta yüksek oranda bulunurken (Dumont ve ark. 1996, Gackenheimerve ark. 2001, Gustafson ve ark. 1997), NPY2 reseptörleri hipokampus (Scoville ve Milner 2000), amigdala (Gallagher ve Holland 1994) ve bazal ganglionlarda (Dumont ve ark. 1996) yoğundur. NPY1 ve NPY2 reseptörleri NPY'nin anksiyete ve stresle ilişkili etkilerini zıt yönlerde modüle eder. NPY1 reseptör agonizması anksiyolitik ve antistres etkiden sorumlu iken, NPY2 agonizması anksiyojenik etkiden sorumludur. Farelerde yapılan bir çalışmada NPY2 reseptör yokluğunun, azalmış dikkat ve artmış dürtüsellik ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Greco ve Carli 2006). Bu çalışmada hipokampus ve amigdaladaki NPY2 reseptörlerinin dikkat ve etkin bir performans sağlamada önemli rolü olabileceği, prefrontal korteks ve ilişkili yapılarda DA mekanizmasına dahil olarak dikkat sürecini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. NPY ile yanıt inhibisyonu arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacı ile farelerde yapılan başka bir çalışmada NPY5 reseptör antagonizması aracılığı ile dorsal frontal korteksin kaudat ve putamen üzerindeki inhibitör etkisini arttırdığı saptanmış, sonuç olarak NPY sisteminin, dürtü kontrolünü modüle ederek DEHB ve madde bağımlılığı gibi bozuklukların tedavisinde önemli olabileceği bildirilmiştir (Bari ve ark. 2014).

NPY'nin birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkisine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (Karl ve Herzog 2007). Duygudurum ve anksiyete bozukluklarında görülen strese karşı uyumsal olmayan yanıt ile merkezi NPY iletiminin anormal işlevselliğinin ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Heilig ve ark. 2004). Düşük NPY plazma düzeyi veya düşük NPY ekspresyonu olan bireylerde stres esnekliğinin azaldığı, stresle ilişkili bozukluklara yatkınlığın arttığı (Lindell ve ark.2010), depresyon geliştiğinde anksiyete ve BOS NPY düzeyleri arasında güçlü bir negatif ilişki olduğu (Morgan ve ark. 2000), bu bireylerin daha fazla alkol aldığı ve bağımlılığa daha yatkın oldukları (Lindell ve ark. 2010) gösterilmiştir. NPY ve yeme bozuklukları arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada ise stresle bağlantılı olarak glukokortikoidler aracılığı ile abdominal yağ dokusunda sempatik sinirlerden NPY salınımının arttığı ve sonuç olarak abdominal obezite ve metabolik sendrom benzeri durum ortaya çıktığı gösterilmiştir (Kuo ve ark. 2008).

DEHB birçok risk faktöründen kaynaklanan kompleks multifaktoriyel bir rahatsızlıktır. DEHB'nin etiolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen nörotransmitterler dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) ile NPY sıklıkla hipotalamustaki katekolaminerjik sistemde aynı nöronlarda yer alır. Bu nedenle NPY'nin bu sistemle etkileşimde olabileceği ve DEHB etiolojinde de rol alabileceği varsayılmaktadır (Dumont ve ark. 1992, Oades 1987). Sınırlı veriler ışığında yapılan meta-analizler NPY'nin DEHB'nin etiolojisinde düşük olasılıkla da olsa potansiyel bir biyobelirteç olabileceğine, ancak bunun için çok sayıda araştırmaya ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir (Scassellati ve ark. 2012, Faraone ve ark. 2014).

Bu çalışmada, metabolik ve ek psikiyatrik bozukluğu olmayan DEHB tanılı çocuklarda NPY'nin plazma düzeylerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Tüm bu bilgiler ışığında NPY'nin DEHB tanısı konan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre farklı olabileceği varsayılmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Bu çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniğine başvuran DEHB tanısı konan 48 çocuk/ergen ile pediatri polikliniklerine kontrol amaçlı başvuran 40 gönüllü, sağlıklı kontrol alındı. Tüm çocuk/ergenler ve aileleriyle Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5)'na dayalı klinik görüşme yapıldı. DEHB tanısı konan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. DSM-5'e dayalı klinik görüşmeyle eştanılar değerlendirildi. Eştanılı psikiyatrik, nörolojik veya genetik bozuklukları olan hastalar ile endokrinolojik ve alerjik hastalıklar gibi kronik sistemik hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya

alınmadı. Kontrol grubu, DEHB tanısı alan hastalarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Çalışmanın ayrıntılı yöntemi anlatıldıktan sonra tüm deneklerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışmanın etik kurul onayı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan (2016-03-14) alındı.

Biyokimyasal Analiz

Plazma NPY düzeyinin etkilenmemesi için tüm hasta ve kontrollerden kan alınmadan önce ağır egzersiz yapmamaları ve sigara içmemeleri söylendi. Venöz kan örnekleri 12 saat açlıktan sonra antekübit alından, sabah 09.00-10.00 saatleri arasında toplandı. Kan örnekleri 10 ml olarak biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüpleri, 30 dakika inkübe edildikten sonra 15 dakika boyunca santrifüj edildi (1000 g). Kalan plazma örnekleri, NPY analizleri yapılana kadar -20 °C'de tutuldu. Plazma NPY düzeyleri, üretici firma tarafından tavsiye edilen prosedürler takip edilerek ELISA tekniği kullanılarak analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler için SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, 2008) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normalite dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler yüzdelik olarak, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma cinsinden ifade edildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. DEHB alt gruplarında NPY düzeylerini karşılaştırmak için ANOVA testi uygulandı. Gruplarda yaş ve NPY arasındaki ilişki analizi Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Araştırmanın örneklem büyüklüğü %1 kesinlik, %5 alfa hatası ile DEHB yaygınlığı %5 varsayılarak belirlendi ve her bir grup için en az 40 katılımcı alınması gerektiği hesaplandı.

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 48 DEHB tanısı konan ve 40 sağlıklı çocuk ve ergen alındı. DEHB grubundaki çocukların yaş ortalaması $9,3 \pm 0,3$ (6-16 yıl) iken, kontrol grubunda $9,8 \pm 0,4$ (6-16 yaş) idi. DEHB grubunda 38 erkek (%79,2) ve 10 kız (%20,8); kontrol grubunda 26 erkek (%65) ve 14 (%35) kız vardı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. DEHB tanısı konan grupta aşırı hareketlilik-dürtüselliliğin baskın olduğu görünümü olan 8 çocuk (%14,3), dikkatsizliğin baskın olduğu görünümü olan 14 çocuk (%30,4) ve bileşik görünümü olan 26 çocuk (%55,4) vardı. DEHB tanısı konan çocukların %22,9'u (n=11) ilaç kullanmaz iken, %39,6'sı (n=19) uzun etkili metilfenidat (MPH), %37,5'i (n=18) kısa etkili MPH kullanıyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik Özellikler.

	DEHB grubu (n=48)	Kontrol grubu (n=40)	İstatistik, p
	ortalama $\pm$ ss (min-max)	ortalama $\pm$ ss (min-max)	
Yaş	$9,3 \pm 0,3$ (6-16 yaş)	$9,8 \pm 0,4$ (6-16 yaş)	$t = -0,786$ $p = 0,434$
	n(%)	n(%)	
Erkek	38 (79,2)	26 (65)	$X^2 = 2,208$
Kız	10 (20,8)	14 (35)	$p = 0,137$
DEHB görünümüleri			
Dikkat eksikliği	14 (30,4)		
Hiperaktivite	8 (14,3)		
Kombine	26 (55,4)		
DEHB grubu tedavi			
Kısa etkili MPH	18 (37,5)		
Uzun etkili MPH	19 (39,6)		
İlaç kullanmıyor	11 (22,9)		

DEHB: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; MPH: metilfenidat.

Tablo 2. Gruplararası NPY Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	NPY (pg/ml) ortalama $\pm$ ss	İstatistik	p
DEHB grubu	$552,6 \pm 265,8$		
Kontrol grubu	$610,6 \pm 347,6$	$t = -0,887$	0,378
DEHB grubu			
İlaç kullanan	$567,2 \pm 272,6$		
İlaç kullanmayan	$503,7 \pm 246,9$	$F = 0,572$	0,566
Kontrol grubu	$610,6 \pm 347,6$		
İlaç kullanan DEHB grubu			
Uzun etkili MPH	$552,6 \pm 265,8$	$t = -0,992$	0,328
Kısa etkili MPH	$552,6 \pm 265,8$		
DEHB görünümüleri			
Hiperaktivite	$606,2 \pm 299,0$		
Dikkat eksikliği	$537,4 \pm 327,7$	$F = 0,191$	0,826
Kombine	$544,3 \pm 225,4$		

DEHB: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; MPH: metilfenidat;
NPY: Nöropeptid Y.

DEHB tanısı konan çocukların ve sağlıklı kontrollerin plazma NPY düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,378$). DEHB tanısı konan çocuklar DEHB görünümüne göre gruplandırıldığında, gruplar arasında NPY düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p = 0,826$). NPY düzeylerini ilaç kullanan DEHB tanısı konmuş hastalar, ilaç kullanmayan DEHB tanısı konmuş hastalar ve kontrol grubu arasında karşılaştırdığımızda bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gibi ($p = 0,566$), uzun etkili MPH ile kısa etkili MPH alan hastalar arasında da NPY düzeyleri açısından fark yoktu ($p = 0,328$) (Tablo 2).

NPY düzeyleri üzerinde cinsiyetin etkisi araştırıldığında erkek ve kız çocuklar arasında bir fark olmadığı saptandı ($t = -0,166$, $p = 0,869$). Ancak DEHB tanısı alan kız çocukların NPY düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük

olmakla beraber farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($t = -1,448$, $p = 0,162$).

Yaş ve NPY düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde DEHB tanısı konan çocuklarda, yaşla birlikte NPY düzeylerinde doğrusal bir artış olduğu tespit edildi ($r = 0,349$, $p = 0,015$). Kontrol grubunda ise yaş ve NPY düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r = 0,164$, $p = 0,312$).

TARTIŞMA

Kesitsel olan bu çalışmada, DEHB tanısı konan çocuklar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrollerin plazma NPY düzeyleri değerlendirildi. DEHB grubu ile kontrol grubu arasında NPY düzeyleri açısından fark yoktu. DEHB grubunda, ilaç kullanımının NPY düzeylerini etkilemediği görüldü. Ayrıca, kısa etkili MPH ile uzun etkili MPH kullanan çocuklar arasında NPY düzeyleri açısından fark olmadığı saptandı.

NPY ile psikiyatrik bozuklukların (depresyon, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, DEHB, alkol bağımlılığı ve yeme bozuklukları) ilişkisine bakan araştırmalar (Hashimoto 2010, Heilig ve ark. 2004, Lindell ve ark. 2010, Cavadas ve ark. 2001, Kaye ve ark. 1990, Zhu ve ark. 2003) olmasına rağmen NPY ve DEHB ilişkisini araştıran az sayıda klinik çalışma vardır (Oades ve ark. 1998, Lesch ve ark. 2011, Özcan ve ark. 2015). Oades ve arkadaşlarının (1998) çalışmasında DEHB tanısı konan 14 çocuk ile 9 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve DEHB tanısı konan çocuklarda plazma NPY düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. DEHB ile NPY peptidini kodlayan gen arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir genom boyutlu ilişkilendirme çalışmasında DEHB tanılı 99 çocuk ve ergende, 7p15.2 - 15.3 duplikasyonunun artmış plazma NPY konsantrasyonu ile birlikte olduğu saptanmıştır (Lesch ve ark. 2011). Ek olarak, aile üyelerinde de NPY'yi kodlayan bu genin (7p15.2-15.3 kromozomu - B3Mb) duplikasyonu ile artmış NPY düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş ve parental herediter bir geçiş olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile genin kopya sayısına bağlı olarak NPY düzeylerinde artış ile ödül bağlantılı davranış ve duygu regülasyonu arasında ilişki gösterilmiştir (Lesch ve ark. 2011). Bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, Türkiye'de yürütülen yakın tarihli bir araştırmada DEHB tanısı konan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında plazma NPY düzeyleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir (Özcan ve ark. 2015). Bu bulgular doğrultusunda, NPY nöropeptidinin, DEHB'nin bir grubunda önemli bir rol oynayabileceği, sıklıkla ebeveynden kalıtılan gen varyasyonları sonucunda NPY düzeyinde yükseklik görülebileceği söylenebilir. Bu çelişkili sonuçlara rağmen iki meta analiz, NPY'nin DEHB'nin etiyolojisinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğine, eldeki verilerle bunu kabul veya ret etmenin mümkün olmadığına, konunun daha iyi anlaşılması için çok sayıda

araştırmaya ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir (Scassellati ve ark. 2012, Faraone ve ark. 2014).

DEHB ve NPY ilişkisinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmalarda tutarlı bulgular yoktur. Bu farklı sonuçlar, çalışma örneklemeleri (örn. demografik özellikler, strese maruz kalma, beslenme durumu, genetik farklılıklar gibi değişkenler) ve yöntemdeki farklılıklardan (enjeksiyon sırasında kalp atım hızı, stres, anksiyete değerlerinin değerlendirilmesi gibi) kaynaklanıyor olabilir. Bunun yanı sıra, DEHB psikopatofizyolojisindeki heterojenite ile ilişkili kanıtlar giderek artmaktadır (Sonuga-Barke ve Halperin 2010). Dolayısıyla etiyolojik heterojenite, çalışma sonuçlarındaki farklılıklara bir açıklama getirebilir (Rommelse ve ark. 2008). Bu nedenle yöntemsel olarak DEHB'yi fenotipik alt gruplara ayırmak ve daha homojen alt gruplarla çalışmak uygun olabilir.

Çalışmamızda DEHB ve NPY arasında bir ilişki saptanmamasının nedenlerinden biri periferik NPY düzeylerinin DEHB için gerçek sonuçları yansıtmaması olabilir. Plazma NPY düzeyleri sempatik aktivitenin bir ölçüsü olmakla birlikte, strese davranışsal uyumdan sorumlu olan merkezi NPY düzeyleri ile paralellik göstermeyebilir (Kaye ve ark. 1990). Ayrıca DEHB' de bazı fenotipik özellikler ile bazı biyobelirteçler arasında ilişki olabilir, bu da DEHB'de iyi tanımlanmış alt grupların oluşturulması gereksinimini doğurmaktadır. Bu nedenle daha homojen alt gruplarda NPY serum düzeylerinin çalışılması daha tutarlı sonuçlar sağlayabilir.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar mevcuttur. Örneklem sayısı küçüktür. NPY düzeyleri ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişki, hastalık için psikometrik şiddet belirleyici testler kullanılmadığı için değerlendirilememiştir. DEHB görünümüne ile NPY arasındaki ilişkiye dair istatistiksel analizler yapılmasına rağmen DEHB görünüm gruplarındaki sayılar küçük olduğu için sonuçların genellenmesi mümkün değildir. Diğer bir sınırlılık prenatal risk faktörlerinin ve bu faktörler ile NPY düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmemiş olmasıdır. Ayrıca yapılandırılmış tanısal görüşme yapılmış olmaması, NPY düzeylerini etkileyebileceğini bildiğimiz, vücut kitle indeksi (VKİ), anksiyete-depresyon belirtileri, stres düzeyi, puberte gibi faktörlerin kontrol edilmemiş olması diğer kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak DEHB ile serum NPY düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu hakkında daha fazla bilgi edinilmesi için fenotip olarak homojen daha büyük örneklemelerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5*). Washington, DC.
- Bader R, Bettio A, Beck-Sickinger AG ve ark. (2001) Structure and dynamics of micelle-bound neuropeptide Y: comparison with unligated NPY and implications for receptor selection. J Mol Biol 305:307-29.

- Bari A, Dec A, Lee AW ve ark. (2014) Enhanced Inhibitory Control by Neuropeptide Y Y5 Receptor Blockade in Rats. *Psychopharmacology* 232:959-73.
- Cavadas C, Silva AP, Mosimann F ve ark. (2001) NPY regulates catecholamine secretion from human adrenal chromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5956-63.
- Dumont Y, Martel JC, Fournier A ve ark. (1992) Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog Neurobiol* 38:125-67.
- Dumont Y, Fournier A, St-Pierre S ve ark. (1996) Autoradiographic distribution of [125I]Leu31, [Pro34]PYY and [125I]PYY3-36 binding sites in the rat brain evaluated with two newly developed Y1 and Y2 receptor radioligands. *Synapse* 22:139-58.
- Eaton K, Sallee FR, Sah R (2007) Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr Top Med Chem* 7:1645-59.
- Faraone SV, Bonvicini C, Scassellati C (2014) Biomarkers in the diagnosis of ADHD—promising directions. *Curr Psychiatry Rep* 16:497.
- Gackenhaimer SL, Schober DA, Gehlert DR (2001) Characterization of neuropeptide Y Y1-like and Y2-like receptor subtypes in the mouse brain. *Peptides* 22:335-41.
- Gallagher M, Holland PC (1994) The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:11771-6.
- Greco B, Carli M (2006) Reduced attention and increased impulsivity in mice lacking NPY-Y2 receptors: Relation to anxiolytic-like phenotype. *Behav Brain Res* 169:325-34.
- Gustafson EL, Smith KE, Durkin MM ve ark. (1997) Distribution of the neuropeptide Y Y2 receptor mRNA in rat central nervous system. *Brain Res* 46:223-35.
- Hashimoto K (2010) Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. *Psychiatr Clin Neurosci* 64:341-57.
- Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A ve ark. (2004) Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J Psychiatr Res* 38:113-21.
- Karl T, Herzog H (2007) Behavioral profiling of NPY in aggression and neuropsychiatric diseases. *Peptides* 28:326-33.
- Kaye WH, Berrettini W, Gwirtsman H ve ark. (1990) Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 47:548-56.
- Kuo LE, Czarnecka M, Kitlinska JB ve ark. (2008) Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1148:232-7.
- Lesch KP, Selch S, Renner TJ ve ark. (2011) Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry* 16:491-503.
- Lindell SG, Schwandt ML, Sun H ve ark. (2010) Functional NPY variation as a factor in stress resilience and alcohol consumption in rhesus macaques. *Arch Gen Psychiatry* 67:423-31.
- Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T ve ark. (1982) Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effect of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand* 116:477-80.
- Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H ve ark. (1998) XVI. International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. *Pharmacol Rev* 50:143-50.
- Morgan CA3rd, Wang S, Southwick SM ve ark. (2000) Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biol Psychiatry* 47:902-9.
- Oades RD (1987) Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH): the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiol* 29:365-91.
- Oades RD, Daniels R, Rascher W (1998) Plasma neuropeptide-Y levels, monoamine metabolism, electrolyte excretion and drinking behavior in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 80:177-86.
- Özcan Ö, Arslan M, Güngör S ve ark. (2015) Plasma Leptin, adiponectin, neuropeptide Y levels in drug naive children with ADHD. *J Atten Disord*. doi: 1087054715587095
- Rommelse NNJ, Altink ME, Martin NC ve ark. (2008) Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. *Behav Brain Funct* 4:4.
- Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV ve ark. (2012) Biomarkers and attention-deficit/ hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:1003-1019.e20.
- Scoville WB, Milner B (2000) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:103-13.
- Sonuga-Barke EJ, Halperin JM (2010) Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry* 51:368-89.
- Zhu G, Pollak L, Mottagui-Tabar S ve ark. (2003) NPY Leu7Pro and alcohol dependence in Finnish and Swedish populations. *Alcohol Clin Exp Res* 27:19-24.