

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Genetik

Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Genetics

Fatih Hilmi Çetin, Yasemen Işık

Öz

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) üç temel özelliği çocukluk döneminde başlayan dikkatsizlik, gelişimsel düzeye uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan nörogelişimsel bir bozukluktur. Dünya çapında yaygınlığı çocuklarda %5-12 ve yetişkinlerde %4.4 kadardır. DEHB hem birey hem de aile ve toplum açısından önemli sorunlara zemin hazırlamaktadır ve bu nedenle bozukluğun erken tanınması ve aynı zamanda bozukluğa yatkınlık oluşturan faktörlerin anlaşılması önemlidir. DEHB, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir bozukluktur. Yapılan tüm çalışmalar DEHB'nin kalıtılabilirlik oranının %76 gibi hayli yüksek bir oranda olduğunu göstermiştir. Bu yazıda DEHB genetiği ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları, aile çalışmaları, segregasyon analizleri ve moleküler genetik çalışmalar şeklinde sınıflandırılarak anlatılmış ve DEHB'nin genetik yönünün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Genetik, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dopamin.

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder of which three basic symptoms are lack of attention, over-activity that is improper to the age and impulsivity, all of which appear in childhood. Its incidence is 5-12% in children and 4.4% in adults throughout the world. ADHD provides a basis for important problems for both patient, family and society and thus it is important to diagnose the disorder early and understand the factors that create predisposition to the disorder. ADHD is a multifactorial disorder with an etiology of genetic and environmental components. The importance of genetic factors first implied by Cantwell and Morrison is supported by many studies ever since. All these studies showed that inheritance rate of ADHD is as high as 76%. The aim of this article is to explain ADHD genetics in categorization of twin studies, adoption studies, family studies, segregation analyzes and molecular genetic researches and to review the genetic component of ADHD.

Key words: Genetics, attention deficit hyperactivity disorder, dopamine.

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB) üç temel özelliği çocukluk döneminde başlayan dikkatsizlik, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan nörogelişimsel bir bozukluktur (APA 2013). DEHB çocukluk çağının en sık tanı konulan nöropsikiyatrik hastalıklarından biridir ve dünya çapında yaygınlığı çocuklarda %5-12 ve yetişkinlerde %4.4 kadardır (APA 2013). Ülkemizde

yapılan DEHB yaygınlığının belirlendiği çalışmada sıklık %13,8 olarak saptanmıştır (Ercan 2010). Erkek/kız oranı yaklaşık 2/1'dir ve ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran 3,23 olarak bulunmuştur (Ercan 2010, APA 2013).

DEHB, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir bozukluktur (Güney ve ark. 2011). İlk olarak Cantwell ve Morrison tarafından ifade edilen genetik etkenlerin önemi günümüze kadar yapılan pek çok çalışmayla desteklenmiştir (Cantwell 1972, Morrison ve Stewart 1974). Aile çalışmalarında ebeveynlerdeki hastalığın çocuklarda riski yaklaşık 8 kat artırdığı, kardeş çalışmalarında DEHB olgularının kardeşlerinde normal popülasyona göre riskin yaklaşık 3 kat arttığı, ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde konkordansın dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiş ve son yirmi yılda yapılan moleküler genetik araştırmalarda DEHB etyopatogenezinin anlaşılmasına yönelik pek çok aday gen saptanmıştır (Asherson ve Curran 2001, Asherson ve Consortium 2004). Tüm bu çalışmalar DEHB'nin kalıtılabilirlik oranının %76 gibi hayli yüksek bir oranda olduğunu göstermiştir (Faraone ve ark. 2005). Bu açıdan, bir bireyde DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir.

DEHB genetiği konusunda; tedavi edilmediğinde bireye ve aileye verdiği zararın ve topluma maliyetinin yüksek olması, klinik görünümünün heterojen olması ve kalıtımı en yüksek psikiyatrik hastalıklar arasında yer alması nedeniyle bugüne kadar 1800'den fazla çalışma yapılmıştır (Banaschewski ve ark. 2010).

Bu yazıda DEHB genetiği ile ilgili araştırmalar önce ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları, aile çalışmaları, segregasyon analizleri ve moleküler genetik çalışmalar olarak sınıflandırılmış ve DEHB'nin genetik yönü gözden geçirilmesi ve DEHB ile ilgili ülkemizde yapılan genetik araştırmaların özetlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla DEHB genetiği ile ilgili araştırmalar arama motorlarından PubMed, Türk Psikiyatri Dizini, Türkiye Atıf Dizini, YÖK tez tarama sayfası ve Google-akademik'e "genetik", "dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu", "DEHB" ve "aday gen" terimleri girilerek taranmıştır. Özellikle 2000 yılı ve sonrasına ait meta-analiz ve derleme yazıları seçilmiştir. Bu makalelerde tekraren işaret edilen araştırma yazılarına ulaşılmış, bazıları ayrıca metin içerisinde ayrıntılı verilmiştir. Elde edilen veriler temel kitaplardaki bilgilerle birleştirilmiştir.

Tablo 1. Dopaminerjik yolakta incelenen aday genler

Reseptör	Enzim - Taşıyıcı
Dopamin D1 reseptör geni (DRD1)	Tirozinhidroksilaz geni (TH)
Dopamin D2 reseptör geni (DRD2)	Katekol-o-metil-transferaz geni (COMT)
Dopamin D3 reseptör geni (DRD3)	Monoaminoksidad A geni (MAO-A)
Dopamin D4 reseptör geni (DRD4)	Dopamin taşıyıcı geni (DAT1/SLC6A3)
Dopamin D5 reseptör geni (DRD5)	

İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları insanlarda kalıtılabilirliğin tahmin edilmesini sağlar. Monozigotik ikizler (MZ) tek yumurtanın bölünmesinden meydana gelir ve genleri tamamen aynıdır. MZ'ler farklı ortamlarda büyüdüklerinde benzer ve farklı özelliklerin analiziyle farklı çevrede benzer kalan özelliklerin güçlü genetik bileşene sahip olduğu sonucuna varılır.

Bu sonuçlar genlerin yarısını paylaşan bu nedenle herhangi iki kardeşten daha benzer olmayan dizigotik ikizlerle (DZ) karşılaştırılabilir (Klug ve Cumming 2003). Bir diğer yöntem benzer çevrede yetişen ikizlerin fenotipik ifadelerinin uygunluk (konkordans) değerlerinin ölçümüdür. Benzer çevrede yetişen ikizlerde bir özellik ikisinde de var ya da yok ise ikizler o özellik için konkordanttır. Aksi durum diskonkordans olarak ifade edilir. Bu tür çalışmalarda en değerli veri MZ ve DZ arasında konkordansın karşılaştırılmasıdır. MZ'de konkordans DZ'den ne kadar yüksekse, o özellik için o kadar güçlü genetik bileşen mevcuttur (Thapar ve ark.1999).

Tablo 2.Adrenerjik yolakta incelenen aday genler

Reseptör	Enzim - Taşıyıcı
Alfa 2A Adrenerjik Reseptör geni (ADAR2A)	Dopamin beta hidroksilaz (DBH)
Alfa 2B Adrenerjik Reseptör geni (ADAR2B)	Noradrenalin taşıyıcı geni (NET1/SLC6A2)
Alfa 2C Adrenerjik Reseptör geni (ADAR2C)	
Alfa 1A Adrenerjik Reseptör geni (ADAR1A)	

Tablo 3.Serotonerjik yolakta incelenen aday genler

Reseptör	Enzim - Taşıyıcı
Serotonin 1B Reseptörü Geni (5HT1B)	TriptofanHidroksilaz Geni (TPH1, TPH2)
Serotonin 2A Reseptörü Geni (5HT2A)	Serotonin Taşıyıcı Geni (5HTT/SLC6A4)

DEHB'de yürütülen ikiz çalışmalarında DEHB konkordansı MZ'de %59-92, DZ'de %29-42 arasında değişmektedir (Akgün ve ark. 2011). Bazı araştırmacılar, DEHB'nin farklı belirti kümelerinin kalıtılabilirliğinin de farklı olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak hangi belirti kümesinin kalıtılabilirliğinin daha yüksek olduğu ile ilgili sonuçlar çelişkilidir.

Tablo 4. DEHB genetiği konusunda ülkemizde yapılan aile - kardeş - komorbidite çalışmaları

Çalışma	Olgu (n)	Kontrol(n)	Sonuç
Varolğüneş (1999)	40	28	DEHB'li çocukların annelerinde çocuklukta DEHB belirtileri daha sık
Güçlü ve ark. (2004)	236	230	DEHB'li çocukların ebeveynlerinde suç işleme ve alkol kullanımı kontrol grubundan yüksek
Aydın ve ark. (2006)	69	32	DEHB'li çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı kontrol grubundan yüksek: %39.1 ve %12.5
İmren (2010)	49	50	DEHB'li çocukların kardeşlerinde DEHB, enürezis, kaygı bozukluğu daha sık
Aktepe(2011)	153	-	%89.5 eş tanı, en sık karşıt olma ve karşıt gelme bozukluğu (%60.7)
Şimşek ve ark. (2012)	63	65	DEHB'li çocukların anneleri tüm alt ölçeklerde kontrol grubundan daha yüksek puan alıyor
Hergüner ve ark. (2012)	133	-	%73.7 eş tanı, en sık karşıt olma ve karşıt gelme bozukluğu (%43) ve anksiyete bozuklukları (%41.4)

Gilger ve arkadaşları DEHB ve disleksi tanısı olan ikizler üzerinde yaptıkları çalışmada, dikkat ve ilişkili davranışların kalıtılabilirliğini %98 olarak bulmuşken, başka bir çalışmada psikometrik testlerin dikkat ölçümlerinde kalıtılabilirlik % 75 olarak saptanmıştır (Gilger ve ark.1992, Stevenson 1992). 288 erkek ikiz çifti üzerinde yürütülen

Minnesota aile ikiz çalışmasında, annelerin ve öğretmenlerin bildirdiği belirti kümeleri karşılaştırılmış, hiperaktivite/dürtüsellik bileşeninin kalıtılabilirliğinin (%69), dikkat eksikliği bileşeninin kalıtılabilirliğinden (%39) daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Sherman ve ark.1997). Bir aile çalışmasında dikkat eksikliği bileşeninin kalıtılabilirliğinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Asherson ve Consortium 2004).

Tüm bu çalışmalar DEHB fenotipinin güçlü bir genetik bileşeni olduğu, çevresel faktörlerin fenotip üzerine etkisinin az olduğu sonucu doğrulanmıştır (Nadder ve ark.1998, Rhee ve ark.1999). Çevresel faktörlerin okul performansı, sosyal ilişkiler ve anksiyete/depresyon komorbiditesi üzerine daha etkili olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi, genetik faktörlerin okul başarısı ve davranım bozukluğu (DB) komorbiditesine daha etkili olduğunu destekleyen çalışmalarda vardır (Edelbrock ve ark.1995). Faraone ve arkadaşları, Amerika, Avustralya, İskandinavya ve Avrupa birliği ülkelerinde yürütülmüş 20 ikiz çalışmasını gözden geçirmiş ve ortalama kalıtılabilirliği yaklaşık %76 olarak saptanmıştır (Faraone ve ark. 2005). Tüm bu veriler DEHB'yi en yüksek kalıtım gösteren psikiyatrik hastalıklardan biri yapmaktadır (Faraone ve Mick 2010).

Evlat Edinme Çalışmaları

Ebeveynler bir fenotipi evlat edindikleri çocuklara yalnızca çevresel etkenlerle aktarabilirken, biyolojik çocuklarına hem çevresel hem genetik yollarla aktarmaktadır. Evlat edinilen çocukta gözlenen fenotip şayet biyolojik ebeveynlerde evlat edinen ebeveynlere göre daha sık gözleniyorsa, ilgili fenotipik özelliğin genetik bileşeninin güçlü olduğundan bahsedilebilir (Klug ve Cumming 2003).

Sprich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, etkilenmiş çocukların biyolojik ebeveynlerinde evlat edinen ebeveynlere göre DEHB görülme oranının yaklaşık 3 kat fazla olduğu bildirmiştir (Sprich ve ark.2000). Erken dönemde yapılan başka bir çalışmada ise biyolojik akrabaların evlat edinen akrabalara göre dikkat ölçümlerinde daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır (Alberts-Corush ve ark.1986).

Tablo 5.DEHB genetiği konusunda ülkemizde yayınlanan gözden geçirme yazıları

Çalışma	Konu	Sonuç
Ercan ve ark. (1998)	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etyolojisinde genetik etmenler	Davranım bozukluğu+DEHB birlikteliği gibi belirli klinik grupların genetik incelemesi daha fazla yarar sağlar ve multidisipliner çalışma sonuçları gereklidir
Akgün ve ark. (2011)	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun genetik boyutu	Genetik çalışmalarda daha homojen gruplar elde etmek için hastaların DSM-IV alt tiplerine göre değil, eş tanı ve ergenlikteki devamlarına göre ayrılmaları daha uygundur
Güney ve ark. (2011)	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aday gen çalışmaları	Farklı eş tanıli durumlardaki araştırmalar, hem hastalığın nörobiyolojik kökenlerini anlamada hem de tedavi seçiminde önemli veriler sağlar

Aile Çalışmaları

Farklı aile çalışmalarında DEHB'li çocukların ebeveynlerinde DEHB riskinin genel topluma oranla 2-8 kat arttığı saptanmıştır (Faraone ve Biederman 2000). Asherson DEHB'li çocukların ailelerini değerlendirmiş, dikkat eksikliği bileşeninin hiperaktivite-dürtüsellik bileşeninden daha yüksek kalıtım gösterebileceğini ve DEHB'nin olasılıkla

düşük penetranslı otosomal dominant kalıtım sergileyebileceğini vurgulamıştır (Asherson ve Consortium 2004). Çalışma desenleri ebeveynlerden çocuğa doğru oluşturulduğunda, tek ebeveynde DEHB tanısı olan çocuklarda hastalanma oranı %20-54 olarak belirlenmiş, ebeveyndeki DEHB'nin çocuklarda DEHB riskini 8 kat artırdığı sonucuna varılmıştır (Faraone ve Biederman 2000, Asherson ve Consortium 2004). Her iki ebeveynde DEHB varsa çocukların hastalanma oranı %57'lere ulaşmaktadır (Castellanos ve Tannock 2002). Kardeşlerin incelendiği çalışmalarda, DEHB tanılı çocukların kardeşlerinde hastalanma oranı 2.1 ile 3.5 kat arasında değişmektedir (Reeves ve ark. 1987, Güçlü ve Erkanan 2004, Aydın ve ark. 2006). Yirmi iki öz ve 19 üvey kardeş çiftinin DEHB sıklığı yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, üvey çiftlerin yalnızca ikisinde eş hastalanma saptanırken, öz kardeşlerin yaklaşık yarısı eş hastalanım göstermiştir (Safer 1973).

Komorbidite çalışmaları DEHB genetiğinin incelendiği çalışmaların ilk örnekleridir. Morrison hiperaktif çocukların akrabalarında depresyon riskinin arttığını, Cantwell lbu çocukların biyolojik ebeveynlerinde alkolizm, histeri ve sosyopatini daha sık görüldüğünü saptamıştır (Cantwell 1972, Morrison ve Stewart 1974). Başka bir çalışmada DEHB ve davranım bozukluğu (DB) birlikteliği gösteren çocukların ebeveynleri ile yalnızca DB ve yalnızca DEHB olan çocukların ebeveynleri karşılaştırılmış, yalnızca DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde önemli psikopatoloji saptanmazken, DEHB ve DB olan çocukların babalarında saldırganlık ve mahkumiyet daha yüksek oranda gözlenmiş, ayrıca DB gösteren çocukların annelerinin daha depresif olduğu belirlenmiştir (Lahey ve ark.1988). Benzer komorbidite çalışmalarından elde edilen ortak sonuç DEHB ile duygudurum bozuklukları ve DB birlikteliğinin ailesel geçiş gösterdiği ve DEHB genetiğinin heterojen olduğudur (Biederman 1991).

Segregasyon Analizleri

Ailesel geçiş gösteren bozuklukların genetik geçiş şekillerinin benzerliğini değerlendirerek ilgili bozukluğun kalıtım modelini açığa çıkaran analiz yöntemidir (Akgün ve ark.2011). Segregasyon analizlerinden elde edilen önemli iki sonuç DEHB için genetik yüklülük taşıyanların hastalanma oranının %40 olduğu ve genetik yatkınlığı olmayanların %2'sinin DEHB geliştirdiğidir (Faraone ve ark. 1992). Erken dönem çalışmalarda cinsiyet kromozomlarıyla geçiş modeli incelenmiş, ancak bu modelin DEHB'ye uymadığı anlaşılmıştır (Omenn 1973). Daha sonraki tarihlerde DEHB'de görülen dismorfik özelliklerin otosomal dominant kalıtıldığına dair bulgular elde edilmiştir (Deutsch ve ark.1990). Faraone erken dönem çalışmalarında ailesel geçişin etki alanı geniş tek bir gen lokusu ile olabileceğini bildirmiş olsa da; son dönem çalışmalarında etki alanı küçük birçok genin, hastalığa zemin hazırlayan çevresel koşullar varlığında DEHB'yi ortaya çıkardığını ifade etmiştir (Faraone ve ark.1992). Bu paradigma günümüzde neredeyse bütün psikiyatrik hastalıklar için kabul edilmektedir. Şöyle ki; genler ruhsal hastalıkları ve davranışları doğrudan kodlamayıp sadece proteinleri kodlamaktadırlar. Bu proteinler enzim, reseptör, sinyal iletimi ve nöronal gelişim gibi pek çok alanda görev almaktadır.

Genetik olarak değişmiş proteinler belirtilere yol açmaktadır. Genden hastalığa giden yolda ortaya çıkan belirtilerden ölçülebilen özelliklere "endofenotip" denilmektedir (Stahl 2012). Örneğin DEHB'de yanıt inhibisyonu, tepki süresi, işler bellek ve okuma hızı önde gelen endofenotiplerdir (Willcutt ve ark.2005, Bidwell ve ark. 2007).

21.yy'da genetik araştırmacılar gen-hastalık ilişkisinden gen-endofenotip ilişkisine yönelmiştir (Stahl 2012).

Moleküler Genetik Çalışmalar

Moleküler genetik çalışmalar, DEHB genetiğini açıklama da son 20 yıla damga vurmuştur. DEHB patogenezinin ilişkin teoriler ışığında dopaminerjik ve adrenerjik yolaktaki aday genler ve DEHB ilişkisi araştırılmış, endofenotip kavramının gündeme gelmesinden sonra hayvan deneyleri ve psikometrik ölçümlerle aday genlerin endofenotiplerle ilişkisi incelenmiştir. İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla da DEHB'de tüm genom tarama ve bağlantı çalışmaları yapılmıştır (Akgün ve ark.2011). Bu bölümde DEHB'de moleküler genetik çalışmalar genom tarama çalışmaları, bağlantı analizleri ve aday gen çalışmaları şeklinde sınıflandırılacaktır.

Genom Tarama Çalışmaları

Tüm genom ilişki çalışmaları (Genome-wide Association Studies: GWAS), multifaktöriyel etyolojili bozukluklara neden olan etki alanı küçük birçok riskli geni tanımlamada oldukça başarılı bir yöntemdir (Manolio ve ark. 2007, Neale ve ark.2008, Franke ve ark.2009). GWAS'ın avantajı hipotezsiz çalışılabilmesidir. Ancak anlamlı ilişkiler bulabilmek için büyük örneklem kümesine ihtiyaç duyulmaktadır ve çalışma sonuçlarının tekrarlanması hayli zordur (Banaschewski ve ark. 2010). Şimdiye kadar DEHB tanılı olgularda yapılmış beş adet GWAS bulunmaktadır (Lasky - Su ve ark. 2008, Lesch ve ark. 2008, Sonuga - Barke ve ark. 2008, Franke ve ark. 2009). Bunlardan dördünün örnekleme International Multicentre ADHD Genetics Study (IMAGE) çalışması kapsamında toparlanmış 958 hasta-anne-baba üçlüsünden oluşmaktadır (Lasky - Su ve ark. 2008, Neale ve ark. 2008, Sonuga - Barke ve ark. 2008) . Diğer GWAS ise 343 DEHB'li erişkin ve 304 kontrol üzerinde yürütülmüştür (Lesch ve ark. 2008). Bu çalışmaların hiç birinde klasik DEHB genleriyle bir ilişki saptanmamıştır ve çalışmaların sonuçları örtüşmemektedir (Franke ve ark. 2009). Üç çalışmada benzer sonuç elde edilen en önemli ilişki "kaderin" (CDH13) geninde saptanmıştır. On altıncı kromozomda yer alan CDH13 geni hücre adezyonunda görevli kalsiyum bağımlı bir glikoproteini kodlamaktadır (Banaschewski ve ark. 2010). Faraone, beş GWAS'ı gözden geçirdiği makalesinde, DEHB için bilinen bütün genetik mimariyi yıkmış olsa da, DEHB'nin genetik etyolojisinde hücre iletişimi ve adezyon molekülleri gibi farklı alanlara göz atılması gerektiğinin anlaşılması açısından GWAS'ları heyecan verici bulduğunu ifade etmiştir (Franke ve ark. 2009).

Bağlantı Analizleri

Bağlantı analizleri (linkage studies) ile genetik temellere dayanan herhangi bir hastalığın araştırıldığı deneysel bir topluluğun gen haritası elde edilmektedir. Böylelikle incelenen hastalıkta ailesel geçiş gösteren kromozomlar, ve hatta aleller saptanabilmektedir (Akgün ve ark. 2011). Bu tür analizlerin sonuçlarını değerlendirirken Morton tarafından geliştirilen LOD (logarithm of odds) skoru metodu kullanılmaktadır (Nyholt 2012). LOD skorunun maksimum değeri 4 olup, üç ve üzeri değerlerde incelenen hastalıkla araştırılan gen bağlantılı kabul edilmektedir, -2 ve daha küçük değerlerde gen ve hastalık arasında bağlantılı olmadığı söylenebilir (Nyholt 2012). Genel olarak bağlantı analizi tek genle kalıtılan hastalıkların tanımlanması için oldukça başarılıdır, fakat

DEHB gibi poligenik ve multifaktöryel patolojilerde daha az etkin bir yöntemdir (Ak-gün ve ark. 2011).

Tablo 6. DEHB genetiği konusunda ülkemizde yapılan aday gen çalışmaları

Çalışma	Vaka (n)	Kontrol (n)	Aday gen	Sonuç
Tahir ve ark. (2000a)	72	-	COMT	DEHB ile COMT polimorfizmi arasında ilişki yok
Tahir ve ark. (2000b)	111	-	DRD4 DRD5	DRD4 7R alelikomorbidite ile negatif ilişkili ve MPH tedavisine daha iyi cevapla ilişkili
Curran ve ark. (2001)	111	-	DAT1	DEHB ile DAT1 polimorfizmi arasında ilişki yok
Zoroğlu ve ark. (2002)	71	128	SLC6A4	Homozigot ve heterozigot I genotipi ile DEHB arasında anlamlı ilişki var
Zoroğlu ve ark. (2003)	70	100	5HT2A	- T102C ve 1438 G/A polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki yok
Güney ve ark (2014)	50	50	DRD4 5HT2A	DRD4 2R aleli kötü klinik sonlanımla ilişkili
Herken ve ark. (2009)	79	73	SNAP-25	SNAP-25 MnlI polimorfizmiyle DEHB arasında ilişki var
Tüfekçi (2009)	39	-	MTHFR	DEHB ile MTHFR polimorfizmi arasında ilişki yok
Gürsoy (2010)	47	46	COMT	Val/Val genotipi kontrol grubunda daha sık, ancak olgu grubunda Val/Met genotipi DEHB ile ilişkisiz
Sevinç ve ark. (2010)	79	75	DRD4 DRD3 DAT1	DRD4 7R aleli, DRD3 Ser9Gly genotipi ve DAT1 VNTR polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki yok
Bacanlı (2011)	201	100	DRD4 DAT1	DEHB ile DRD4 7R aleli, DAT1 10R aleli ve iki genin birlikte bulunduğu durumlar ile DEHB arasında ilişki yok
Kenar (2011)	60	60	VAMP 2 Sintaksin 1A Sinapsin III	VAMP2 geni Ins/Del polimorfizmi, Sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi ve Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki var
Öner ve ark. (2011)	31	-	SNAP-25	MPH tedavisine bağlı beyinde gerçekleşen hemodinamik değişiklikler ile SNAP-25 polimorfizmleri arasında ilişkili var
Pazvantoğlu ve ark. (2012)	228	109	NET1	rs2242247 polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki var
Ünal ve ark (2012)	60	-	SNAP-25	Ddel T/T genotipi ve MnlI G/G genotipi taşıyan olgularda MPH tedavisi sonrası anteriorsingulat kortekste NAA düzeylerindeki artış anlamlı
Taner (2012)	100	81	GNAL	rs8095592 ve rs3892113 polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki yok; ailesinde DEHB öyküsü olanlarda rs8095592 polimorfizminin G/G genotipi daha sık
Karakaş (2012)	191	164	miRNA	rs1640299 ve rs595961 polimorfizmleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki var

Şimdiye kadar DEHB'de yapılmış dokuz bağlantı analizi çalışması bulunmaktadır (Smalley ve ark. 2002, Fisher ve ark. 2002, Bakker ve ark. 2003, Ogdie ve ark. 2003, Arcos-Burgos ve ark. 2004, Hebebrand ve ark. 2006, Asherson ve ark. 2008, Faraone ve ark. 2008, Romanos ve ark. 2008). Smalley ve arkadaşlarının 203 aile üzerinde yaptığı araştırmada daha önce otizmde benzer sonuçlar elde edilen 16p13 bölgesi için LOD skoru 4 olarak bulunmuştur (Smalley ve ark. 2002). Aynı çalışmada 17p11 için LOD skoru 2,98 hesaplanmış ve olası bağlantı olarak yorumlanmıştır (Smalley ve ark. 2002). Hollanda'da yapılan 164 örneklemlili bir çalışmada, LOD skorları sırasıyla 3,54 ve 3,0 olarak hesaplanan 15q15 ve 7p13 bölgeleri öne çıkmıştır (Bakker ve ark. 2003). Diğer çalışmalarda LOD skoru 3 ve üzeri değer alan bölge bulunmamaktadır, ancak iki çalışmada 5p13 için LOD skoru 2,5 olarak bulunmuş ve olası bağlantı olarak yorumlanmıştır (Hebebrand ve ark. 2006, Ogdie ve ark. 2003). DEHB bağlantı analizlerinin metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada 16 ve 17. kromozomlarla ilgili anlamlı sonuçlar bulunmuş, 17. kromozomda yer alan SLC6A4 genindeki varyasyonların bu sonuca katkısı olabileceği yorumu yapılmıştır (Zhou ve ark. 2008).

Aday Gen Çalışmaları

GWAS ve bağlantı analizleri sınırlı sayıda olmasına karşın, DEHB'de pek çok aday gen çalışması yapılmış ve birçok metaanaliz ile sonuçlar doğrulanmıştır (Faraone ve Mick 2010). Bu çalışmalar, nörobiyolojik araştırmalar veya teorik bilgiler doğrultusunda DEHB'nin etyolojisiyle ilişkili olduğu gösterilen aday genler üzerine kurulan hipotezlerle yürütülmektedir (Faraone ve Mick 2010). Aday gen çalışmaları vaka-kontrol ya da aile temelli çalışmalar tipinde tasarlanmaktadır. Vaka-kontrol çalışmaları DEHB olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki alel sıklığı karşılaştırılarak yürütülmektedir. DEHB riskini artıran genlerin DEHB olan hastalarda daha yaygın olması beklenir. Aile temelli çalışmalarda ise, ebeveynlerin DEHB olan çocuklarına geçirdikleri alellerle geçirmedikleri alelleri karşılaştırır. Bir alel DEHB riskini artırıyorsa, bu alelin hasta bireylere iletilmesi, sağlıklı olanlara iletilmemesi beklenir. Varsayılan risk alelleri ve DEHB arasındaki olası ilişkiler olasılık oranı (OR:OddsRatio) ile değerlendirilmektedir. DEHB patofizyolojisine ilişkin şimdiye kadar yapılan aday gen çalışmaları ile DEHB'nin genetik bileşeninin ancak %3-5'i aydınlatılabilmektedir (Faraone ve Mick 2010). İlişkili bulunan her bir polimorfizmin tek başına oldukça küçük etkisi bulunmaktadır, ortalama olasılık oranınının 1.3 olduğu belirlenmiştir (Ioannidis ve ark. 2001). Bu bölümde öncelikle aday gen çalışmalarına ışık tutan DEHB'nin deney hayvanlarında modellenmesinden bahsedilmiş, sonra dopaminerjik, adrenerjik, serotonerjik ve diğer yollar şeklinde başlıklara ayrılarak aday gen çalışmaları irdelenmiştir.

Hayvan Çalışmaları ve DEHB Modelleri

Deney hayvanlarından kemirgenler, özellikle fareler DEHB modellenmesi için tercih edilmektedir. Bunun nedeni, primatların beyninin insan beynine daha az benzemesi, farelerin genetik olarak homojen bir yapıya sahip olmaları ve farelere yapılacak nörobiyolojik müdahalelerin daha ucuz olmasıdır (Russell ve ark. 2005). Embriyonel dönemde genin tamamen etkisiz hale getirildiği "knockout", gen ekspresyonunun yok edilmeyip azaltıldığı "knockdown", belirli bir gen lokusunun organizmaya dahil edildiği "knockin" ve tüm bir genin nakledilip genin kodladığı proteinde yüksek düzeyde ekspresyonun elde edildiği "transgenik" fareler modellemede kullanılan yöntemlerdir (Russell 2011). Bu yöntemler "genden davranışa" ya da "davranıştan gene" gözlem yapma olanağı sağ-

lamaktadır ve poligenik hastalıklarda tek bir genin neden olabileceği davranışı/belirtisi göstermesi açısından da endofenotip kavramına uygundur. Modelleme en yaygın olarak DAT geni üzerinden yapılmıştır. Bir diğer yöntemde neonatal dönemde 6-OH-DOPAMİN ile DAT'ın hasarlanmasıdır, DAT-knockout (DAT-KO) fare modeline benzemektedir; ancak hiperdopaminerjik etki yaklaşık 2 hafta sonra son bulmaktadır (Kostrzewa ve ark. 2008). Hayvan modelleri içerisinde üzerinde en fazla durulan DAT-KO' dur.

DAT-KO farelerde DA geri alımı yaklaşık 300 kat daha yavaştır, buna karşın hücre dışı DA düzeyi kompensatuar mekanizmalar nedeniyle yaklaşık 5 kat artmaktadır, tonik DA salınımı artmışken fazik DA salınımı yoktur ve bu nedenle de DAT-KO fareler DA'ın "hacim salınımı (volüme transmission)" modelidir. Bu modelde aşırı hiperaktivite gözlenmektedir, perseveratif davranışlar artmaktadır, BDNF ve postsinaptik nöronun iskelet yoğunluğunda azalma olmaktadır (Gainetdinov 2010). Postsinaptik ve presinaptikdopamin reseptörlerinde aşağı-regulasyon ve duyarsızlaşma gözlenmiştir. Sonuçta DAT-KO farelerde her ne kadar sinaptik aralıkta aşırı DA olsa da, reseptörlerdeki duyarsızlaşma ve fazik DA salınımının olmayışı "hipodopaminerjik" bir duruma neden olmakta ve DAT-KO fareler "fonksiyonel hiperdopaminerji" göstermektedirler (Gainetdinov 2010). Üstelik deneklerde görülen aşırı hareketlilik stimulanlara cevap vermektedir (Gainetdinov 2010). Bu sakinleştirici etki, stimulanların diğer taşıyıcıları etkilemesinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Leo ve Gainetdinov 2013). DAT-KO farelere noradrenalin taşıyıcı (NET) inhibitörü (nisoksetin) verildiğinde hiperaktivitenin baskılanmaması ancak impulsif davranışların azalması, serotonin taşıyıcı (SERT) inhibitörü ya da 5HT2A antagonisti verildiğinde hiperaktivitenin önemli ölçüde azalması, SERT-Knockout ve NET-Knockout farelerde hipoaktivite gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (Xu ve ark. 2000, Kalueff ve ark. 2007).

Dopaminerjik Yolak ve İlgili Aday Genler

Hayvan modelleri ve nöropsikolojik çalışmalarda, yanıt inhibisyonu ve tepki süresi başta olmak üzere, yürütücü işlevlerin dopaminerjik transmisyonla ilişkisinin açığa çıkmış olması ve DEHB farmakoterapisinde dopamin geri alımını engelleyerek etki eden metilfenidatın etkin bir tedavi ajanı olması aday gen çalışmalarında dopaminerjik sistemi ön plana çıkarmıştır (Swanson ve ark. 2007). Tablo 1'de gösterilen genler içerisinde en büyük ilgiyi DRD4 ve DAT1 çekmiştir.

Dopamin D4 Reseptör Geni(DRD4)

G proteinine kenetli DRDR4 reseptörü adenilat siklazı inhibe ederek etki etmektedir (Gelernter ve ark. 1992). DRD4 geni kromozom 11p15.5 yerleşimlidir (Gelernter ve ark. 1992). DRD4 reseptörü araştırmacıların özellikle ilgisini çekmiştir; çünkü daha çok seçici dikkat ve dürtüsellikle ilişkili beyin bölgeleri olan orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi frontal lob bölgelerinde eksprese olmaktadır, DEHB dürtüsellliği ile ilişkilendirilen yenilik arama davranışından sorumlu tutulmaktadır ve DRD4-knockout farelerde amfetamine yanıt veren aşırı lokomotor aktivite gözlenmiştir (Faraone ve ark. 1999). DRD4 geninde en sık çalışılan polimorfizm ekson 3'te yer alan 48 baz çiftlik (bc) "değişken sayıda ardışık tekrarlar" (variable number of tandem repeats:VNTR) bölgesidir. Reseptörün G proteinine bağlanan 3.hücre içi halkasında yer alan VNTR polimorfizminin tekrar sayısı 2-11arasında değişebilir, böylece aleller 2R (R: repeat, tekrar)-11R olarak tanımlanır (Faraone ve Mick 2010). Etnik kökenler arasında farklılık

göstermesine karşın, otuzdan fazla çalışmanın metaanalizinde 7R aleli DEHB ile ilişkili bulunmuştur (Faraone ve ark. 1999). Diğer önemli bir sonuç sağlıklı kontrollerde ve DEHB tanılı çocuklarda en sık gözlenen alelin 4R olduğu, koruyucu bir etkisinin olabileceği ve tedavi yanıtının 4R aleli için homozigot olan bireylerde daha iyi olduğu (Sevinc ve ark. 2010). Sonuç olarak 4R alelidopamine ideal yanıt verirken, 7R ve 2R aleli körelmiş yanıtı yol açmaktadır (Faraone ve Mick 2010). 7R aleli taşıyan DEHB'li çocuklarda yapılan nöropsikolojik endofenotipleri inceleyen çalışmalarda, 7R alelinin bilişsel bozukluklardan daha çok davranışsal belirtilere neden olduğu, tepki süresinin daha kısa, sürekli performans testinde (CPT) performanslarının daha iyi olduğu, buna karşın çok daha dürtüsel oldukları saptanmıştır (Langley ve ark. 2004). Yapısal anatomiye inceleyen çalışmalarda 7R taşıyıcılarında süperior frontal korteks ve serebellar kortekslerinin daha küçük olduğu bulunmuştur (Shaw ve ark. 2007). Son olarak; 7R aleli DEHB belirtilerinin sebat etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Shaw ve ark. 2007).

Dopamin Taşıyıcı Geni (DAT1/SLC6A3)

DAT1 geni kromozom 5p15.3' te yer almaktadır (Vandenbergh ve ark. 1992). DAT sinaptik aralıktan presinaptik nörona dopamin geri almından sorumludur ve yoğun olarak striatum ile nukleus akumbenste bulunur (Vandenbergh ve ark. 1992). DAT1 geni aday gen çalışmaları için oldukça uygundur, çünkü DEHB tedavisinde başarıyla kullanılan stimulanlar dopamin taşıyıcısını (DAT) bloke etmektedir, DAT-KO farelerde aşırı hareketlilik ve davranış durdurma defisiti ortaya çıkmaktadır ve bu durum stimulanlarla düzeltilmektedir (Kalueff ve ark. 2007, Faraone ve Mick 2010). DAT1 geninde en çok çalışılan polimorfizm 3'UTR'de yer alan 40 bç' lik VNTR bölgesidir (Vandenbergh ve ark. 1992). En yaygın bulunan aleller 480 bç' lik 10R aleli (%71,9) ile 440 bç' lik 9R alelidir (%23,4) (Doucette - Stamm ve ark. 1995). 10R aleli diğer alellere göre daha etkili dopamin geri alımına neden oluyor gibi görünmektedir (Yang ve ark. 2007). Cook ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada, DEHB ve 10R aleli ilişkili bulunmuştur (Cook ve ark. 1995). Ardından, pozitif ve negatif ilişkili çalışmalar yapılmıştır (Faraone ve Mick 2010). DAT1 geni açısından metaanaliz çalışmaları sonuçları çelişmektedir (Faraone ve Mick 2010). DAT1 geni ile ilgili iki metaanaliz çalışması ise zayıf bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Üç metaanaliz çalışmasında olumsuz sonuç bulunmuştur (Faraone ve Mick 2010, Maher ve ark. 2002). Bu veriler ışığında yapılan diğer çalışmalarda DAT1 geninin DEHB etyolojisinde direk rol oynamadığı, bağıntı dengesizliği (linkage disequilibrium) nedeniyle diğer haplotiplerin varlığında önemli olduğu, çevresel risk faktörlerinin varlığında düzenleyici rolü olduğu sonucuna varılmıştır (Brookes ve ark. 2006a). Gen-gen etkileşimi açısından DRD4 geni 7R alelini ve DAT1 geni 10R alelini birlikte taşıyan olguların kontrollere göre daha düşük IQ puanına sahip olması önemli bir bulgudur (Mill ve ark. 2006).

Adrenerjik Yolak ve İlgili Aday Genler

Adrenerjik nörotransmisyonun başta sürekli dikkat olmak üzere yürütücü işlevleri etkilediğinin anlaşılması, stimulan tedavinin yalnızca dopaminergik sistemi değil diğer sistemleri de etkilemesi, noradrenalin geri alımını oldukça seçici bir şekilde engelleyen atomoksetinin (ATX) tedavide etkin bir ajan olması ve bazı araştırmacıların "DEHB noradrenerjik bir bozukluk olabilir" önermesi adrenerjik sistemi DEHB genetiğinde ilgi alanı yapmıştır (Michelson ve ark. 2002, Çetin ve ark. 2015). Tablo 2'de gösterilen

adrenerjik yolaktaki genler içerisinde öne çıkanlar bu araştırmanında konusu olan AD-RA2A ve NET1 genleridir.

Noradrenalin Taşıyıcı Geni (NET1/SLC6A2)

NET1 geni kromozom 16q12.2'de yer almaktadır (Gelernter ve ark.1993). Solute carrier family 6, member 2 (SLC6A2) olarak da bilinen NET1 geni,14 ekson ve 13 introndan oluşur ve sinaptik aralıktan presinaptik nörona noradrenalin geri alınımından sorumlu617 aminoasitlik bir protein kodlar (Pacholczyk ve ark.1991). NET,sodyum-klorür eşli bir taşıyıcıdır, 12 transmembran bölgesi vardır ve üzerinde sodyum ve substratlar için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır (Porzgen ve ark.1995). NET1, DEHB genetiğinde araştırılmaya değer uygun bir aday genidir; çünkü daha çok frontal lobda eksprese olan NET bu bölgelerde hem noradrenalin hem dopamin geri alınımında rol aldığından prefrontal bölgelerdeki sinaptik aralıkta noradrenalin-dopamin dengesi yalnızca NET ile sağlanmaktadır, kemirgenlerde prefrontal bölgelerde noradrenerjik sinyal transdüksiyonu DEHB benzeri belirtilere yol açmaktadır, orbital ve dorsalfrental bölgelerde düşük noradrenalin düzeyi düşük konsantrasyon ve artmış motor aktivite ile ilişki bulunmuştur ve DEHB'nin FDA onaylı tek non-stimulan tedavi seçeneği olan atomoksetin güçlü ve seçici bir NET inhibitörüdür (Caballero ve Nahata 2003, Bruno ve ark. 2007, Sontag ve ark.2010).

NET1 geni polimorfizmleri tek nükleotid polimorfizmi (SNP: single nükleotide polymorphism) şeklindedir. 2002'de Barr ve arkadaşlarının 122 DEHB'li olguda gerçekleştirdiği, NET1 geninde yer alan 3 adet SNP' nin araştırıldığı ve ilişki saptanmadığı ilk çalışmadan günümüze kadar NET1 geninde 100'den fazla SNP tanımlanmıştır (Barr ve ark. 2002). Yazında NET1 genindeki SNP'lerin incelendiği DEHB ile ilişkili varlığını saptayan ve saptamayan birçok araştırma bulunmaktadır (Xu ve ark. 2005, Kim ve ark. 2006, Kim ve ark. 2008, Xu ve ark. 2008). Xu ve arkadaşlarının 180 olgu ve 334 kontrol üzerinde 21 adet SNP incelediği çalışmada, rs3785157 polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki bulunmuş, bu bulgu Bobb ve arkadaşları tarafından rs998424 polimorfizminde anlamlı ilişki varlığı da eklenerek tekrarlanmıştır (Bobb ve ark. 2005, Xu ve ark. 2005). IMAGE çalışmasında NET1'de yer alan 43 SNP araştırılmış ve hiçbirinde anlamlı ilişki saptanmamış olsa da, rs3785143 ve rs1568324 istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaşmıştır (Brookes ve ark.2006b). İlginç olarak bir çalışmada NET1polimorfizlerinin ancak COMT geninin spesifik varyantının yokluğunda etki gösterdiği ifade edilmiştir (Retz ve ark. 2008).

Cinsiyet etkisinin incelendiği bir çalışmada, kızlardaNET1 gen polimorfizmlerinin DEHB ile daha güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır (Biederman ve ark. 2008). NET1 geninde yaygın olarak çalışılan önemli bir SNP de G1287A polimorfizmidir. 9. eksonda yer almaktadır ve herhangibir protein kodlamayan sessiz bir mutasyondur (Gizer ve ark. 2009). G1287A ve rs2242447 polimorfizmlerinin incelendiği bir metaanalizde G1287A polimorfizmi ile ilgili veriler 5 araştırmadan elde edilmiş ve DEHB ile G1287A polimorfizmi arasında (OR=1,06, p=0,279) ve 4 araştırmadan elde edilen veriler doğrultusunda DEHB ile rs2242447 arasında (OR=1,03, p=0,641) bir ilişki bulunamamıştır (Gizer ve ark. 2009). Yakın dönemde 810 kişide (270 çocuk-ebeveyn üçlüsü) yürütülen bir bağlantı analizi çalışmasında 14 noradrenerjik gende 91 SNP'nin haritalaması yapılmış ve G1287A polimorfizminin artmış ailesel geçiş gösterdiği saptanmıştır (Hawi ve ark.2013). Klinik yanıt ve yan etkiler ile NET1 geni ilişkisine farmakogenetik bölümünde değinilmiştir.

Alfa 2A Adrenerjik Reseptör Geni (ADRA2A)

Alfa-2 reseptörler presinaptik yerleşimli olup, inhibitör özelliktedir. Alfa-2 reseptörlerin 3 alt tipi bulunmaktadır: A, B ve C. Bunlar içinde ADRA2A hem prefrontal kortekste hem de amigdala, hipokampus, locus seruleus gibi diğer önemli beyin bölgelerinde bulunan en yaygın alt tiptir. ADRA2A geni kromozom 10q23-q25 bölgesinde yer almaktadır (Aoki ve ark.1994). ADRA2A DEHB'de dikkat çeken aday genlerden olmuştur; çünkü noradrenerjik sistem uyanıklık, dikkatin düzenlenmesi gibi yürütücü işlevlerde rol almaktadır, özellikle medial prefrontal kortekste birçok yürütücü işlevde temel olarak ADRA2A sorumludur, hayvan çalışmalarında noradrenerjik projeksiyonların stimülasyonunun kortikal işlevlerde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir ki; presinaptik alfa-2 reseptör agonisti olan klonidin ve guanfasin 25 yıldan fazla bir süredir DEHB tedavisinde kullanılmaktadır (Biederman ve Spencer 1999, Spencer ve Biederman 2001, Arnsten 2005, Bidwell ve ark. 2010).

ADRA2A geninde birçok SNP tanımlanmış olmasına karşın, en çok çalışılan 2 SNP genin promotör bölgesinde MspI bölümü diye adlandırılan bir endonukleaz oluşumuyla sonuçlanan C1291G polimorfizmi ve 3'UTR bölgesinde DraI bölümünde yer alan C>G polimorfizmidir (Bono ve ark.1996). DEHB ile C1291G polimorfizmi ilişkisinin incelendiği ilk çalışma 2002'de Xu ve arkadaşları tarafından 94 ailede yürütülmüştür ve bir ilişki saptanmamıştır. Takip eden dönemde günümüze kadar C1291G polimorfizmi ile ilgili yapılmış 10'dan fazla ilişkilendirme çalışmasında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Schmitz ve ark. 2006, Gizer ve ark. 2009). 11 araştırmanın değerlendirildiği bir metaanalizde bazı çalışmalardan elde edilen "C1291G polimorfizminde G aleli DEHB ile ilişkilidir" önermesi doğrulanamamıştır (OR=1, p=0,473). Aynı metaanalizde DraI bölümündeki polimorfizm içinde benzer sonuç elde edilmiştir (OR=0,92, p=0,925) (Gizer ve ark.2009).

Dopamin Beta Hidroksilaz Geni (DBH)

DBH geni kromozom 9q34 yerleşimlidir (Craig ve ark.1988). DBH dopamini noradrenaline çeviren enzimdir ve dopamin-noradrenalin regülasyonunda önemli görev alır. Bu nedenle DEHB genetiğinde aday gen olmayı hak etmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda düşük DBH plazma düzeyinin davranım bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (Bowden ve ark.1988). DBH geninde tanımlanmış birçok SNP DBH plazma düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (Zabetian ve ark.2001). Çin toplumunda yapılan bir çalışmada -1021C>T polimorfizminin %50 daha fazla DBH aktivitesine neden olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2005). Farklı çalışmalarda tekrarlayan sonuçlar elde edilen rs1108580 ve rs1161115 polimorfizmlerini inceleyen araştırmaların metaanalizinde her iki polimorfizmde DEHB ile ilişkisiz bulunmuştur (Gizer ve ark. 2009). Öne çıkan bir başka SNP'de Taq1 polimorfizmidir. Comings ve arkadaşları ilgili polimorfizmin A1 alelini DEHB ile ilişkilendirilmişken diğer çalışmalarda A2 aleli ilişkili bulunmuştur (Comings ve ark.1996, Roman ve ark. 2002). Başka bir çalışmada Tag1A2alelinin sürekli dikkatte bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Barkley ve ark. 2006).

Serotonerjik Yolak ve İlgili Aday Genler

Serotonerjik sistem dopaminerjik ve adrenerjik sistem kadar popüler olmasa da, dürtüsellüğün etyolojisinde rol oynaması nedeniyle DEHB genetiğinde incelenmiştir. Tablo 3'te verilen aday genlerden Serotonin Taşıyıcı geni (5HTT) ve Serotonin 2A Reseptörü geni (5HT2A) en çok araştırılanlardır.

Serotonin Taşıyıcı Geni (5HTT/SLC6A4)

5HTT genikromozom 17q11'de yer alır (Gelernter ve ark.1995). Sinaptik aralıktan presinaptik nörona serotonin geri alımını sağlayan bir protein kodlar. 5HTT en çok anterior singulat korteks, talamus, amigdala, hipokampus gibi dikkat ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde eksprese olur (Heils ve ark.1996). DAT-KO farelerde serotoninin sakinleştirici etki göstermesi ve 5HTT gen lokusunun GWAS'larda en çok örtülen bölgelerden biri olan 17q11-q12'de yer alması, 5HTT genini DEHB için aday gen yapmıştır (Arcos-Burgos ve ark.2004).

Bu gende en çok çalışılan uzun yada kısa alellerin oluşumuna neden olan promotor bölgedeki 44 bç' lik insersiyon/delesyon polimorfizmidir: 5HTTLPR. Uzun varyant, daha düşük aktif serotonin düzeyiyle sonuçlanan daha hızlı serotonin geri alımına neden olur (Heils ve ark.1996). DEHB ile ilişkisinin araştırdığı 19 çalışmanın metaanalizinde 5HTTLPR polimorfizminin uzun alel varyantının DEHB için riskli olduğu doğrulanmıştır (OR=1,1; p=0,004) (Gizer ve ark.2009). Önemli bir konuda HTTLPR-DEHB ilişkisinin daha çok kombine tip DEHB'de gösterilmiş olmasıdır (Manor ve ark.2001). 5HTT geninde yer alan bir diğer önemli polimorfizm 2.intronda 17 bç'lik VNTR polimorfizmidir ve STin2 olarak bilinir. STin2 polimorfizminin 12R formu 10R formuna göre daha az transkripsiyonla ilişkilidir. DEHB-STin2 ilişkisinin incelendiği 9 çalışmanın metaanalizinde 10R formunun DEHB için risk aleli olabileceği önermesi doğrulanmamıştır (OR=1,01, p=0,428) (Gizer ve ark. 2009).

Serotonin 2A reseptörü geni (5HT2A)

5HTR2A geni kromozom 13q14-q21'de yer alır ve 3 ekson içerir (Sparkes ve ark.1991). Bu gen G proteiniyle kenetli bir reseptörü kodlar ve bu reseptör protein kinaz C aktivitesini azaltan fosfalipaz C'yi stimule eder. 5HT2A en çok hipokampus, amigdala ve nukleus akumbenste eksprese olur (Dwivedi ve Pandey 1998). 5HT2A inhibisyonunun dopamin aktivitesinde artışa ve hiperaktiviteye yol açması DEHB için aday gen olmasına yol açmıştır (O'Neill ve ark. 1999). rs6311, rs6313 ve rs6314 bu gende en çok çalışılan 3 polimorfizmdir. Ancak her 3 polimorfizm için yapılan çalışmaların metaanalizinde 3 polimorfizminde DEHB ile ilişkisi doğrulanmamıştır (Gizer ve ark. 2009).

Diğer Aday Genler

Asetilkolin Reseptörü 4 (CHRNA4)

20q13.2'de yer alan CHRNA4 geni özellikle frontal bölgelerde eksprese olan bir reseptör kodlamaktadır (Steinlein ve ark. 1995). Bu reseptör 5 alt ünitelerden oluşan ligand kapılı iyon kanalıdır (Steinlein ve ark. 1995). DEHB tanılı erişkinlerde nikotin uygulamasının işler bellek ve dikkat üzerine olumlu etkisi, DAT1- Knock out farelerde nikotin artmış motor aktiviteyi azaltması, CHRNA4 geninin DEHB için güçlü bir aday gen olmasını sağlamıştır (Wilens ve ark. 2006).

Bu gende birçok SNP tanımlanmış, DEHB ile ilişkisi çalışılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların metaanalizinde anlamlı sonuç bulunmamıştır (Gizer ve ark. 2009). Dikkat çeken bilgi bazı araştırmacıların CHRNA4 gen polimorfizmlerinin daha çok kombine tip DEHB ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti kümesiyle ilişkili olabileceğini vurgulamalarıdır (Lee ve ark. 2008).

Sinaptosomal Assosiyasyon Protein-25 geni (SNAP-25)

SNAP-25 kromozom 20p11.2'de haritalanır. Bu gen tarafından kodlanan protein,

presinaptik sonlanmada nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımında görev alan voltaj duyarlı kalsiyum kanalları ile veziküller arasında yerleşmiş kısaç proteinden biridir (Maglott ve ark. 1996). Kolobomo farelerinde SNAP-25'in tek kopyası olmadığından spontan hiperaktivite davranışlarının gözlenmesi ve motor becerilerde gelişimsel gecikmelerin gözlenmesi SNAP-25 genini araştırılmaya değer kılmıştır (Hess ve ark. 1992). SNAP-25 geninde tanımlanan birçok SNP içerisinde rs369287, rs3746544, rs363006 ve rs1051312 polimorfizimleri farklı çalışmalarda en çok tekrarlan sonuçlara sahiptir (Wilson 2000). Bu polimorfizimlerin metaanalizinde tek anlamlı sonuç 3'UTR'de yer alan rs3746544 polimorfizmi için elde edilmiştir (OR=1,15,p=0,030) (Gizer ve ark. 2009). Araştırmalarda dikkate değer bir bulgu, DEHB-depresyon birlik-teliğinin SNAP-25 geni SNP'leri ile daha güçlü ilişki gösterebileceğidir (Kim ve ark. 2007).

Beyinden Köken Alan Nörotrofik Faktör Geni (BDNF)

BDNF geni kromozom 11p13'te yer alır (Maisonpierre ve ark. 1991). BDNF, nöroge- nez ve nöronal plastisitede görev alan nörotrofinler olarak bilinen aileye ait bir proteindir (Mattson ve ark. 2008). Mezolimbik ve mezokortikal yollar dopaminerjik transmisyonunda önemli olduğunun gösterilmesi ve bu yollarda stimulanların etkisini artırması DEHB için ilginç bir aday gen olmasını sağlamıştır (Hall ve ark. 2003). Bu gen- deki en yaygın SNP 66.kodonda yer alan rs6265 (val66met) polimorfizmidir ve beyinde BDNF salımına bağımlı aktivite artışına neden olur (Egan ve ark. 2003). Kent ve arka- daşlarının 341 DEHB'li çocuk ve ailesi üzerinde yaptığı çalışmada daha çok paternal kalıtım gösterdiğini saptanmıştır (Kent ve ark. 2005). İlgili polimorfizmin DEHB ile ilişkisinin incelendiği 8 çalışmanın metaanalizinde anlamlı sonuç saptanmamıştır (OR=1,01, p=0,406) (Gizer ve ark. 2009).

Genetik Görüntüleme

DEHB'nin etyolojisinde diğer bir çalışma alanı da genetik görüntülemedir. Bu tür araştırmalarda belirli bir aday genin belirli varyasyonuna sahip olgular herhangi bir nöropsikolojik görevi yerine getirirken yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme teknik- leriyle değerlendirilmekte, bulgular diğer varyasyonlarla ve kontrollerle karşılaştırılmak- ta sonuç olarak ilgili polimorfizmin hangi beyin bölgesinde nasıl bir işlev kaybına yol açtığı anlaşılmaktadır (Durstun ve ark 2009, Durstun 2010). Görüntüleme ve genetiğin birleştirildiği bir çalışmada, G/G genotipi taşıyan olguların diğer alelleri taşıyanlara göre 8 haftalık MPH tedavisinden sonra sağ inferior ve sol orta temporal girusta daha fazla perfüzyon gösterdikleri, G/G alelini taşıyanların tedaviye cevabının daha iyi olduğu belirlenmiştir (Park ve ark. 2012).

DEHB Genetiği ile İlgili Türkiye'de Yapılan Çalışmalar

Bu yönde ulaşılan yayınlar Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da özetlenmiştir.

Sonuç

DEHB genetik aktarımın en yüksek oranda gözleendiği psikiyatrik bozukluklardan biridir. Hali hazırdaki veriler tek bir aktarım modeli ya da genin olmadığını, aksine birçok genin çeşitli kombinasyonlarının farklı klinik sonuçlara yol açtığını göstermekte- dir. Dopaminerjik ve noradrenerjik sisteme ait genler ve polimorfizimlerinin DEHB

etyolojisi ile ilişkisi artık açıktır. Buna karşın genom tarama çalışmalarının işaret ettiği hücre adezyon moleküllerine ilişkin genler ile DEHB ilişkisi DEHB genetiğinde yeni bir alan gibi gözükmemektedir ve bu alanda yapılacak çalışmalarla yeni tanımlanan bu ilişkinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Bir diğer önemli nokta aday gen çalışmalarının bir adım öteye geçerek genetik polimorfizmin klinik gidişatla ilişkisinin ortaya konmaya çalışıldığı farmakogenetik ve fonksiyonel magnetik rezonans ile gen polimorfizminin etkisinin daha açık ortaya konduğu genetik görüntüleme düzeyine gelmesinin gerekliliğidir.

Kaynaklar

- Akgün GM, Tufan E, Yurteri N, Erdoğan A (2011) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun genetik boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 3:15-48.
- Aktepe E (2011). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde eş tanılar ve sosyodemografik özellikler. *Yeni Symposium*, 49:201-208.
- Alberts-Corush J, Firestone P, Goodman JT (1986). Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry*, 56:413-423.
- Aoki C, Go CG, Venkatesan C, Kurose H (1994) Perikaryal and synaptic localization of $\alpha 2A$ -adrenergic receptor-like immunoreactivity. *Brain Res*, 650:181-204.
- Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG et al. (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13. 2, 5q33. 3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet*, 75:998-1014.
- Arnsten A (2005) Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry*, 67:7-12.
- Asherson P, Consortium I (2004) Attention-deficit hyperactivity disorder in the post-genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13:150-170.
- Asherson P, Zhou K, Anney RJ, Franke B, Buitelaar J, Ebstein R et al.(2008) A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol Psychiatry*, 13:514-521.
- Asherson PJ, Curran S (2001) Approaches to gene mapping in complex disorders and their application in child psychiatry and psychology. *Br J Psychiatry*, 179:122-128.
- APA (American Psychiatric Association) (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th Edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Aydın H, Diler RS, Yurdağül E, Uğuz Ş, Şeydaoğlu G (2006) DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 9:70-74.
- Bacanlı A (2011) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile dopamin reseptör 4 ve dopamin taşıyıcı gen polimorfizmlerinin ilişkisi (Uzmanlık tezi). İzmir, Ege Üniversitesi.
- Bakker S, Van der Meulen E, Buitelaar J, Sandkuijl L, Pauls D et al. (2003) A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet*, 72:1251-1260.
- Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D (2010) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19:237-257.
- Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B (2006) An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141:487-498.
- Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M et al (2002) The norepinephrine transporter gene and attention - deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet A*, 114:255-259.
- Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF (2007) Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 62:991-998.
- Bidwell LC, Dew RE, Kollins SH (2010) Alpha-2 adrenergic receptors and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 12:366-373.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Steingard R, Tsuang MT (1991) Familial association between attention deficit disorder and anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 148:251-256.
- Biederman J, Spencer T (1999) Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*, 46:1234-1242.

- Biederman J, Kim JW, Doyle AE, Mick E, Fagerness J, Smoller JW et al. (2008) Sexually dimorphic effects of four genes (COMT, SLC6A2, MAOA, SLC6A4) in genetic associations of ADHD: a preliminary study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1511-1518.
- Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK et al. (2005) Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134:67-72.
- Bono M, Cases A, Oriola J, Calls J, Torras A, Rivera F (1996) Polymorphisms of the human alpha 2A-adrenergic receptor gene in a Catalan population: description of a new polymorphism in the promoter region. *Gene Geogr*, 10:151-159.
- Bowden CL, Deutsch CK, Swanson JM (1988) Plasma dopamine- β -hydroxylase and platelet monoamine oxidase in attention deficit disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:171-174.
- Brookes K, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J et al. (2006a) A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*, 63:74-81.
- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N et al. (2006b) The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*, 11:934-953.
- Bruno KJ, Freet CS, Twining RC, Egami K, Grigson PS, Hess EJ (2007) Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiol Dis*, 25:206-216.
- Caballero J, Nahata MC (2003) Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther*, 25:3065-3083.
- Cantwell DP (1972) Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 27:414-417.
- Castellanos FX, Tannock R (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Rev Neurosci*, 3:617-628.
- Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C et al. (1996) Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, DBH, and DAT1. *Am J Med Genet*, 67:264-288.
- Cook Jr EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE et al. (1995) Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*, 56:993-998.
- Craig S, Buckle V, Lamouroux A, Mallet J, Craig I (1988) Localization of the human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34. *Cytogenet Cell Genet*, 48:48-50.
- Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A et al. (2001) Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*, 6:425-428.
- Çetin FH, Taş Torun Y, Işık Taner Y (2015) Atomoxetine versus OROS methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: asix-month follow up study for efficacy and adverse effects. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 35:88-96.
- Deutsch CK, Matthyse S, Swanson JM, Farkas LG (1990) Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29:189-194.
- Doucette - Stamm LA, Blakely DJ, Tian J, Mockus S, Mao Ji (1995) Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet Epidemiol* 12:303-308.
- Durston S, Zeeuw P, Staal WG (2009) Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience Biobehav Rev*, 33:674-689.
- Durston S (2010) Imaging genetics in ADHD. *Neuroimage*, 53:832-838.
- Dwivedi Y, Pandey GN (1998) Quantitation of 5HT2A receptor mRNA in human postmortem brain using competitive RT - PCR. *Neuroreport*, 9:3761-3765.
- Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson LA (1995) A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*, 36:775-785.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A et al. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112:257-269.
- Ercan ES, Turgay A (1998) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisinde genetik etmenler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 5:160-169.
- Ercan ES (2010) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda epidemiyolojik veriler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*, 6:1-5.
- Faraone SV, Biederman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K, Moore C et al. (1992) Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*, 2:257-276.
- Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A et al. (1999). Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 156:768-770.

- Faraone SV, Biederman J (2000) Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev*, 20:568-581.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57:1313-1323.
- Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, Sklar PB, D'Angelo E, Gonzalez Heydrich J et al. (2008) Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Medic Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1387-1391.
- Faraone SV, Mick E (2010) Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33:159-180.
- Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL et al. (2002) A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*, 70:1183-1196.
- Franke B, Neale BM, Faraone SV (2009) Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*, 126:13-50.
- Gainetdinov RR (2010) Strengths and limitations of genetic models of ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2:21-30.
- Gelernter J, Kennedy J, Van Tol H, Civelli O, Kidd K (1992) The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics*, 13:208-210.
- Gelernter J, Kruger S, Pakstis AJ, Pacholczyk T, Sparkes RS, Kidd KK et al. (1993) Assignment of the norepinephrine transporter protein (NET1) locus to chromosome 16. *Genomics*, 18:690-692.
- Gelernter J, Pakstis A, Kidd K (1995) Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum Genet*, 95:677-680.
- Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC (1992) A twin study of the etiology of comorbidity: attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:343-348.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID (2009) Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126:51-90.
- Güçlü O, Erkrarı M (2004) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yüküklük. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 7:32-41.
- Güney E, Ceylan MF, İşeri E (2011) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aday gen çalışmaları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 3:664-682.
- Güney E, İseri E, Ergun SG, Percin EF, Ergun MA, Yalcın O et al. (2014) T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in etiology and course of ADHD. *Int J Hum Genet*, 14:59-66.
- Gürsoy T (2010) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda katekol-O metiltransferaz gen polimorfizminin araştırılması (Uzmanlık tezi). Edirne, Trakya Üniversitesi.
- Hall FS, Drgonova J, Goeb M, Uhl GR (2003) Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 28:1485-1490.
- Hawi Z, Matthews N, Barry E, Kirley A, Wagner J, Wallace RH et al. (2013) A high density linkage disequilibrium mapping in 14 noradrenergic genes: evidence of association between SLC6A2, ADRA1B and ADHD. *Psychopharmacology*, 225:895-902.
- Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M et al. (2006) A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry*, 11:196-205.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D et al. (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66:2621-2624.
- Hess E, Jinnah H, Kozak C, Wilson M (1992) Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the Snap gene on chromosome 2. *J Neurosci*, 12:2865-2874.
- Hergüner S, Hergüner A (2012) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde eşlik eden psikiyatrik bozukluklar. *Noro Psikiyatr Ars*, 49:114-118.
- Herken H, Erdal E, Şengül C, Yücel E, Çakaloz B, Kenar Aİ et al. (2009) Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile sinaptozomla ilişkili protein (Snap-25) gen polimorfizmi ilişkisi. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*, 19:142-143.
- Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG (2001) Replication validity of genetic association studies. *Nature Genet*, 29:306-309.
- İmren GS (2010) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenlerin kardeşlerinde DEHB belirtileri, duygusal, davranışsal sorunlar ve psikopatoloji (Uzmanlık tezi). İstanbul, Marmara Üniversitesi.
- İnci Kenar AN (2011) Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun VAMP-2, sinapsin III ve sintaksin 1A genleri ile ilişkisi ve bu genlerin nöropsikolojik fonksiyonlar üzerine etkisi (Uzmanlık tezi). Denizli, Pamukkale Üniversitesi.
- Kalueff A, Fox M, Gallagher P, Murphy D (2007) Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome - like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice. *Genes Brain Behav*, 6:389-400.
- Karakaş Ü (2012) MikroRNA (miRNA) oluşum yolağında yer alan gen polimorfizmlerinin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu riski üzerine olası etkilerinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Mersin, Mersin Üniversitesi.

- Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N et al. (2005) Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry*, 10:939–943.
- Kim C-H, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS et al. (2006) A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103:19164-19169.
- Kim CH, Waldman ID, Blakely RD, Kim KS (2008). Functional gene variation in the human norepinephrine transporter. *Ann N Y Acad Sci*, 1129:256-260.
- Kim J, Biederman J, Arbeitman L, Fagerness J, Doyle A, Petty C, Perlis R et al. (2007) Investigation of variation in SNAP - 25 and ADHD and relationship to comorbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144:781-790.
- Kostrzewa RM, Kostrzewa JP, Brown RW, Nowak P, Brus R (2008) Dopamine receptor supersensitivity: development, mechanisms, presentation, and clinical applicability. *Neurotox Res*, 14:121-128.
- Lahey BB, Piacentini JC, McBurnett K, Stone P, Hartdagh S, Hynd G (1988) Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:163-170.
- Langley K, Marshall L, van den Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M et al.(2004). Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry*, 161:133-138.
- Lasky - Su J, Anney RJ, Neale BM, Franke B, Zhou K, Maller JB (2008) Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1355-1358.
- Lasky - Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB (2008) Genome - wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1345-1354.
- Lee J, Laurin N, Crosbie J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M (2008) Association study of the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit gene, CHRNA4, in attention - deficit hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav*, 7:53-60.
- Leo D, Gainetdinov RR (2013). Transgenic mouse models for ADHD. *Cell Tissue Res*, 354:259-271.
- Lesch K-P, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Rösler C, Nguyen TT et al.(2008) Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm (Vienna)*, 115:1573-1585.
- Maglott D, Feldblyum T, Durkin A, Nierman W (1996) Radiation hybrid mapping of SNAP, PCSK2, and THBD (human chromosome 20p). *Mamm Genome*, 7:400-401.
- Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM (2002) Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 12:207-215.
- Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R , Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM et al. (1991) Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3:gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 10:558–568.
- Manolio TA, Rodriguez LL, Brooks L, Abecasis G, Ballinger D, Daly M et al.(2007) New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. *Nature Genet*, 39:1045-1051.
- Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP et al.(2001) Family - based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5 - HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*, 105:91-95.
- Mattson MP (2008) Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1144:97–112.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C et al.(2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 159:1896-1901.
- Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M et al.(2006) Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry*, 63:462-469.
- Morrison JR, Stewart MA (1974) Bilateral inheritance as evidence for polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Dis*, 158:226-228.
- Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM (1998). Genetic effects on ADHD symptomatology in 7-to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behav Genet*, 28:83-99.
- Neale BM, Lasky - Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB et al. (2008) Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1337-1344.
- Nyholt DR (2012) Principles of linkage analysis. In *Statistical Genetics* (Eds B Neale, M Ferreira, S Medland, D Posthuma):113-134. New York, NY, Taylor&Francis.

- O'Neill MF, Heron-Maxwell CL, Shaw G (1999) 5-HT 2 receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine, and MK-801 but not D 1 agonist C-APB. *Pharmacol Biochem Behav*, 63:237-243.
- Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C et al. (2003) A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet*, 72:1268-1279.
- Omenn GS (1973) Genetic issues in the syndrome of minimal brain dysfunction. *Semin Psychiatry*, 5:5-17.
- Öner Ö, Akin A, Herken H, Erdal ME, Çiftçi K, Ay ME et al. (2011) Association among SNAP-25 Gene Dde I and Mnl I polymorphisms and hemodynamic changes during methylphenidate use: a functional near-infrared spectroscopy study. *J Atten Disord*, 15:628-637.
- Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG (1991) Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature*, 350:350-354.
- Park MH, Kim JW, Yang YH, Hong SB, Park S, Kang H et al. (2012) Regional brain perfusion before and after treatment with methylphenidate may be associated with the G1287A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 14:159-163.
- Pazvantoğlu O, Güneş S, Karabekiroğlu K, Yeşin Z, Sarısoy G, Korkmaz IZ et al. (2012) The relationship between ADHD and norepinephrine transporter gene polymorphism in a genetically loaded population. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*, 22(Suppl 1):S145.
- Porzgen P, Bonisch H, Bruss M (1995) Molecular cloning and organization of the coding region of the human norepinephrine transporter gene. *Biochem Biophys Res Comm*, 215:1145-1150.
- Reeves JC, Werry JS, Elkind GS, Zimetkin A (1987) Attention deficit, conduct, oppositional, and anxiety disorders in children: II. clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26:144-155.
- Retz W, Rösler M, Kissling C, Wiemann S, Hünnerkopf R, Coogan A et al. (2008) Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults. *J Neural Transm (Vienna)*, 115:323-329.
- Rhee SH, Waldman ID, Hay DA, Levy F (1999) Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol*, 108:24-41.
- Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH (2002) Further evidence for the association between attention - deficit/hyperactivity disorder and the dopamine - β - hydroxylase gene. *Am J Med Genet*, 114:154-158.
- Romanos M, Freitag C, Jacob C, Craig D, Dempfle A, Nguyen T et al. (2008) Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry*, 13:522-530.
- Russell VA (2011) Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Protoc Neurosci*, 9:Unit9.35.
- Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB (2005) Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 1:9.
- Safer DJ (1973) A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet*, 3:175-186.
- Schmitz M, Denardin D, Silva TL, Pianca T, Roman T, Hutz MH et al. (2006) Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry*, 60:1028-1033.
- Sevinc E, Erdal ME, Sengul C, Cakaloz B, Ergundu TG, Herken H (2010) Association of adult attention deficit hyperactivity disorder with dopamine transporter gene, dopamine D3 receptor, and dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*, 20:196-203.
- Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D et al. (2007) Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64:921-931.
- Sherman DK, Iacono WG, McGUE MK (1997) Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:745-753.
- Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ et al. (2002) Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet*, 71:959-963.
- Sontag TA, Tucha O, Walitza S, Lange KW (2010). Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2:1-20.
- Sonuga - Barke EJ, Lasky - Su J, Neale BM, Oades R, Chen W, Franke B et al. (2008). Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1359-1368.
- Sparkes RS, Lan N, Klisak I, Mohandas T, Diep A, Kojis T et al. (1991) Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14. *Genomics*, 9:461-465.
- Spencer T, Biederman J (2001) Non-stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*, 6:S109-119.
- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV (2000) Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:1432-1437.

- Stahl S (2012) Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzbay). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi.
- Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR et al. (1995). A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet*, 11:201-203.
- Stevenson J (1992) Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet*, 22:337-344.
- Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N et al. (2007) Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*, 17:39-59.
- Şimşek Ş, Gökçen C, Fettahoğlu Ç (2012) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocukların ebeveynlerinde DEHB ve diğer psikiyatrik belirtiler. *Dusunen Adam*, 25, 230-237.
- Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cırakoglu B, Asherson PJ (2000a) No association between low - and high - activity catecholamine - methyl - transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet*, 96:285-288.
- Tahir E, Yazgan Y, Cırakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ (2000b) Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*, 5:396-404.
- Taner HA, Sener S, Ergün SG, Ergün MA, Güney E (2014) Analysis of GNAL polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Hum Genet*, 14:149-153.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R (1999) Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 174:105-111.
- Tüfekçi A (2009) Çocuk ve ergende dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'ndaki metilentetrahidrofolat redüktaz geni polimorfizminin moleküler genetik yöntemle araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa, Uludağ Üniversitesi.
- Ünal GA, Kenar Aİ, Herken H, Tepeli E, Kiroğlu Y (2012) The relationship between SNAP-25 gene polymorphism and response to the treatment of methylphenidate hcl in adhd. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*, 22(Suppl1):S157.
- Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW et al. (1992) Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14:1104-1106.
- Varolgüneş D (1999) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenlerin anne ve babalarında psikiyatrik özellikler ve DEHB'un araştırılması (Uzmanlık tezi). İzmir, Ege Üniversitesi.
- Wilens TE, Verlinden MH, Adler LA, Wozniak PJ, West SA (2006) ABT-089, a neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a pilot study. *Biol Psychiatry*, 59:1065-1070.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57:1336-1346.
- Wilson MC (2000) Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Biobehav Rev*, 24:51-57.
- Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW et al. (2000) Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neurosci*, 3:465-471.
- Xu X, Knight J, Brookes K, Mill J, Sham P, Craig I et al. (2005) DNA pooling analysis of 21 norepinephrine transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, 134:115-118.
- Xu X, Hawi Z, Brookes KJ, Anney R, Bellgrove M, Franke B et al. (2008) Replication of a rare protective allele in the noradrenaline transporter gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:1564-1567.
- Yang B, Chan RC, Jing J, Li T, Sham P, Chen RY (2007) A meta - analysis of association studies between the 10 - repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3' -UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144:541-550.
- Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, Elston RC, Ichinose H, Nagatsu T et al. (2001) A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine β -hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet*, 68:515-522.
- Zhang HB, Wang YF, Li J, Wang B, Yang L (2005) [Association between dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder complicated with disruptive behavior disorder]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 43:26-30.
- Zhou K, Dempfle A, Arcos - Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J et al. (2008) Meta - analysis of genome - wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, 147:1392-1398.

Zoroğlu SS, Erdal ME, Alařehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H et al. (2002) Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 45:176-181.

Zoroğlu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen SIR, Alasehirli B, Sivasli E (2003) No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology*, 47:17-20.

.Fatih Hilmi etin, Kayseri Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri; **Yasemen Işık**, Gazi Üniversitesi, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Fatih Hilmi etin, Kayseri Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri, Turkey.

E-mail: fatihhilmicetin@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar atışması bildirilmemiştir. · No conflict of interest is declared related to this article.

Geliř tarihi/Submission date: 26 řubat/February 26, 2017 · **Kabul Tarihi/Accepted:** 26 Mart/March 26, 2017
