

# Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu

## *Genetic Basis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

Gizem Melissa Akgün <sup>1</sup>, A. Evren Tufan <sup>2</sup>,  
Nihal Yurteri <sup>3</sup>, Ayten Erdoğan <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dr., Şişli Terakki Vakfı

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

<sup>3</sup> Dr., Zonguldak Karaelmas Üniv. Tıp Fakültesi

<sup>4</sup> Doç. Dr., Zonguldak Karaelmas Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD

### ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağıının en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir. DEHB tanısının etkilerinin yaşam boyu devam edebileceğini bildiren çalışmalar nedeniyle çocuk ve ergen ruh sağlığında büyük önem taşıyan bu bozukluk, son dönemde erişkin psikiyatrisi açısından da ilgi toplamaya başlamıştır. Bu yazıda dünyada ve ülkemizde giderek daha çok ilgi toplayan DEHB'nin genetik boyutları hakkında yürütülmüş olan araştırmaların sonuçlarını değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla PubMed ve Türk Psikiyatri Dizini gibi çevrimiçi arama motorları taranmış, elde edilen veriler temel kitaplardaki bilgilerle birleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar DEHB'nin psikiyatrik bozukluklar içerisinde en yüksek genetik özellikle gösteren bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir. Tanı ve tedavi açısından önemine rağmen, DEHB'nin etiyojisi çok iyi aydınlatılamamıştır ve bozukluk hem genetik hem çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan karmaşık bir problem gibi gözükmektedir. Geçmiş çalışmalarda DEHB'nun ailesel ve kalımsal geçiş gösterdiği saptanmışsa da diğer çoğu psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, soy ağaçlarının incelenmesi tutarlı bir Mendelyen kalıtım biçimi göstermemiştir. Bu nedenle son yıllarda DEHB'nin moleküler genetik temeli konusunda çok sayıda çalışma ortaya çıkmıştır. DEHB'den sorumlu olan genleri araştıran çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle tam olarak örtüşmemesinin bozukluğun heterojenliğine ve istatistiksel sınırlılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sınırlamaları aşabilmek için genetik çalışmalarda hastaların DSM-IV alt tiplerine göre değil, eş tanı ve ergenlikteki

devam edip etmemlerine göre gruplandırılmaları önerilmektedir.

*Anahtar Sözcükler: genetik, DEHB, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dopamin, DRD4, DAT, SNAP-25*

#### ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common neuropsychiatric disorders of childhood. Due to studies reporting that the effects of ADHD diagnosis on functioning may last throughout life, this disorder, which has great importance for child and adolescent psychiatry, started to attract greater attention recently in terms of adult psychiatry. A review, evaluating the results of studies conducted on the genetic basis of ADHD, which started to attract increasing attention both in our country and the world, was thought to help clinicians working in this field. PubMed and Turkish Psychiatry Index online search engines were screened using "attention deficit hyperactivity disorder", "ADHD", "genetics" as key words. The data obtained were combined with information gleaned from several textbooks. Based on previous studies, it could easily be concluded that ADHD is one of the most common heritable psychiatric disorder with distinguished genetic features. Despite its importance for diagnosis and treatment, the etiology of ADHD is still not clear and the disorder seems to be a complex problem arising from the effects of both genetic and environmental factors. Although previous studies revealed that ADHD displayed familial and hereditary transmission, stable patterns of Mendelian inheritance could not be discriminated by evaluation of pedigrees. Therefore, many studies have been conducted on the molecular genetic basis of ADHD recently. The previous studies did not report consistent results in identification of the genes responsible for ADHD which has been partially linked to heterogeneity of the disorder. Grouping relevant patients according to comorbidities and persistence in adolescence rather than DSM-IV subtypes could be an important alternative method for overcoming this limitation in the research studies.

*Keywords: genetics, ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, dopamine, DRD4, DAT, SNAP-25*

**D**ikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir ve dünya çapında yaygınlığı %8 ile 12 arasında değişmektedir.[1-3] Ülkemizde DEHB yaygınlığı toplum örneklemelerinde %8.6 ile %8.1; klinik örneklemelerde ise %8.6 ile %29.4 arasında bildirilmiştir.[4-7] Çocuklukta tanı konan DEHB'nin belirtileri ergenlikte %50-80, erişkinlikte ise %30-50 ora-

nında devam etmektedir.[8] DEHB tanısının işlevsellik üzerine etkilerinin yaşam boyu devam edebileceğini bildiren çalışmalar nedeniyle çocuk ve ergen ruh sağlığında büyük önem taşıyan bu bozukluk, son dönemde erişkin psikiyatrisinde de ilgi görmeye başlamıştır.[2]

Görüntüleme çalışmalarında bu tanıyı alan çocuk, ergen ve erişkinlerde yapısal ve işlevsel beyin anormallikleri saptanmıştır. Bu çalışmalarda, en sık saptanan bulgular; orbitofrontal korteks, bazal ganglionlar, korpus kallozumun bazı bölümleri ve serebellumda küçülme ve işlevsellikte azalmadır. Ayrıca, bu tanıyı karşılayan bireylerde toplam beyin hacmi de azalmaktadır. Bu bulgular DEHB'nin fronto-subkortikal ve serebellar devrelerdeki bozukluğa bağlı olabileceği yönünde yorumlanmıştır.[2,9-12] Nörofizyolojik ve nöropsikolojik çalışmalar da DEHB'nin daha çok frontal yapılar ve bağlantılı oldukları alanların işlev bozukluğuna bağlı olabileceğini desteklemektedir. Bu görüşü destekleyen bulgular arasında yürütücü işlev bozuklukları, kantitatif elektroensefalografi (Q-EEG), elektroensefalografi (EEG) ve uyarılmış potansiyeller ile frontal bölgenin elektriksel aktivitesinde; işlevsel görüntüleme yöntemleri ile de frontal ve striatal bölgelerin kan akımında azalma saptanması sayılabilir.[13-18] DEHB mekanizmasında birden fazla nörotransmitter rol oynayabilir ancak DEHB tanılı çocuk, ergen ve erişkinlerin dopaminerjik ve noradrenerjik ajanlarla tedaviye yanıt vermesi nedeniyle, bozukluğun etiolojisinde özellikle dopamin ve noradrenalin üzerinde durulmaktadır.[2,19]

DEHB'de genetik etkenlerin önemi ilk olarak Cantwell [20] ve Morrison ve Stewart [21] tarafından ortaya konmuştur. Günümüze kadar yapılan diğer çalışmalar bu etkenlerin önemini desteklese de, özel bir kalıtım modeli ve özgün genetik anormalliklerin belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sıkça dile getirilmektedir.

Bu yazıda son yıllarda dünyada ve ülkemizde giderek daha çok ilgi toplan DEHB'nin genetik boyutları hakkında yürütülmüş olan araştırmaların sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) ve Türk Psikiyatri Dizini (<http://www.psikiyatridizini.org>) ve diğer çevrimiçi arama motorları "attention deficit hyperactivity disorder", "ADHD", "genetics", "genetik", "dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu" ve "DEHB" terimleri kullanılarak taranmıştır. Elde edilen veriler temel kitaplardaki bilgilerle birleştirilmiştir. Tarama sırasında tarih sınırlaması yapılmamıştır. Bu arama motorlarından tam metinlerine ulaşılabilen tüm araştırmalar gözden geçirme içerisine dahil edilmiş ve herhangi bir dışlama ölçütü kullanılmamıştır. DEHB'nin genetik boyutları üzerine yürütülmüş olan araştırmalar, ikiz çalışmaları, evlat edinme

çalışmaları, aile çalışmaları, segregasyon analizleri ve moleküler genetik çalışmalar olarak sınıflandırılarak ele alınmıştır. Aile çalışmalarında komorbiditenin önemi ilgili başlık altında ayrıca incelenmiştir. Ülkemiz kaynaklı araştırmalar ve tezler ayrıca taranmış, her bölümde ülkemize ait veriler ve bulgular sunulmaya çalışılmıştır (Tablo.1).

**Tablo.1. DEHB'nin Genetiği ile İlgili Türkiye'de Yapılmış Çalışmalar**

Çalışma Grubu - Yıl	Gen	n	Kontrol	Sonuç
Tahir ve ark. 2000 [98]	DRD4, DRD5	111	-	DRD47R aleli ile ilişki var
Curran ve ark. 2001 [118]	DAT	29	-	İlişki yok
Lowe ve ark. 2004 [120]	DRD5	100	-	DEHB-DE ve DEHB-B ile ilişki yok
Tahir ve ark. 2000 [128]	COMT	72	-	İlişki yok
Xu ve ark. 2003 [133]	A2A, A1C	113	-	İlişki yok
Ozbay ve ark. 2006 [134]	DBH	106	-	İlişki yok
Oner ve ark. 2010 [145]	SNAP-25	31	-	Stimulan tedaviye yanıt ile ilişkili
Zoroğlu ve ark.2002 [155]	SLC6A4	71	+	Uzun alel ile ilişkili var
Zoroğlu ve ark. 2003 [156]	5HT2A	70	+	İlişki yok

DRD4, DRD5: Dopamin 4 ve 5 Reseptörleri; R: Tekrar; DAT: Dopamin Taşıyıcısı; COMT: katekol-o-metil-transferaz; A2A, A1C: Alfa-2-a ve alfa-1-c reseptörleri; DBH: dopamin beta hidroksilaz; SLC6A4: serotonin taşıyıcısı; 5HT2A: serotonin-2A reseptörü; SNAP-25: sinaptosomal ilişkili protein-25; DEHB-DE: DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın Tip; DEHB-B: DEHB-Bileşik Tip; n:olgu sayısı

## Aile Çalışmaları

Günümüze kadar yürütülmüş olan araştırmalarda, tek bir ebeveynde DEHB tanısı varsa çocuklarda hastalanma oranı %20-54 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla ebeveynlerdeki hastalığın çocuklarda hastalanma riskini yaklaşık sekiz kat artırmakta ve hastalığın ailesel geçiş göstermektedir.[2,22,23] DEHB tanısı almış çocuk, ergen ve erişkinlerin ailelerinin değerlendirilmesi ile hiperaktivite-dürtüsellik belirti kümesinin dikkat eksikliği kümesinden daha düşük genetik geçiş gösterebileceği ve DEHB'nin düşük penetranslı otomozomal dominant kalıtım gösterebileceği öne sürülmüştür.[22]

DEHB tanısı konan çocuk ve ergenlerin ebeveynleri üzerinde yürütülmüş olan sekiz araştırmanın sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinde DEHB tanısı için göreceli riskin ("Relative risk", RR) iki ile sekiz kat kadar arttığı gösterilmiştir.[23] Bu

çalışmaların DEHB'nin ailesel geçişini desteklediği ve bu tanının erişkinler için geçerliliği lehine bir kanıt oluşturduğu da söylenebilir.[24,25]

Ülkemizde DEHB tanısı almış çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinde psikiyatolojiyi değerlendiren iki araştırma bulunmaktadır.[26,27] Bu çalışmalardan ilkinde DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinin hem geçmiş hem de mevcut DEHB belirtilerinin, kontrol grubundakine göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ve DEHB ve kontrol grubundaki ebeveynlerde DEHB yaygınlıklarının, sırasıyla %33.8 ve %6.3 olarak bulunduğu bildirilmiştir.[26] Diğer çalışmada ise DEHB tanısı alan çocukların ebeveynlerinde, erişkin DEHB yaygınlığı %6.8 olarak bulunmuştur.[27] DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinde DEHB riskinin arttığını desteklemeyen bazı çalışmalar olsa da, bu araştırmalar yöntemsel kısıtlılıkları yüzünden eleştirilmektedir.[28] DEHB tanısını alan çocuk ve ergenlerin annelerinin DEHB olma oranı %15-20, babalarda ise %25-30 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, ebeveynlerin DEHB tanısını karşılama oranlarının cinsiyete göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir.

### Kardeş Çalışmaları

DEHB tanılı olguların yakın akrabalarında bozukluğun görülme riski %10 ile 35 arasında değişmektedir. DEHB olgularının kardeşlerinde DEHB görülme riski ise %25-35 civarındadır ve risk normal popülasyona göre yaklaşık üç kat artmıştır. Hem anne hem de babasında DEHB olan çocuklarda ise bu risk %57'lere çıkmaktadır.[29]

DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin kardeşleri üzerine yürütülmüş olan ilk araştırmalardan birinde, Safer [30] ortak bir anne tarafından büyütülmüş olan 19 öz ve 22 üvey kardeş çiftinde DEHB insidansını karşılaştırmıştır. Öz kardeş çiftlerinin yaklaşık yarısı, üvey kardeş çiftlerin ise ikisinde aynı anda DEHB tanısı saptanmıştır. Bu anlamlı farklılığın DEHB'nun etiolojisinde genetik etkenlerin önemini desteklediği sonucuna varılmıştır.[30]

Safer'in öncü araştırması dışında, DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerin kardeşlerinde bu tanıyı değerlendiren beş araştırmaya ulaşılabilmektedir.[25,31] Bu araştırmalardan sadece birisinde DEHB tanılı erişkinlerin kardeşleri değerlendirilmiştir.[31] Bu beş araştırmanın sonuçlarına göre; DEHB tanısı alan çocuk, ergen ve erişkinlerin kardeşlerinde DEHB tanı sıklığı 2.1 ile 3.5 kat arasında artmıştır. Bu bulgular DEHB'nin ailesel geçişi olduğunu ve erişkin DEHB tablosunun geçerliliğini desteklenmektedir. Bu verilere dayanılarak eriş-

kinlikte kalıcılık gösteren DEHB'nin moleküler genetik çalışmalarında özellikle araştırılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.[32]

DSM-III'e göre Dikkat Eksikliği Bozukluğu (DEB) tanısı konan olguların değerlendirildiği çift kör bir araştırmada, cinsiyet, akrabalık derecesi, aile bütünlüğü ve sosyoekonomik düzey dikkate alındığında DEB tanılı çocuk ve ergenlerin kardeşlerinde DEB tanısı için riskin artmış olduğu bildirilmiştir.[33] Bu bulgular daha sonraki araştırmalarda hem erkekler hem de kızlar için tekrarlanmıştır.[34-36] Dolayısıyla bir bütün olarak, birinci derece akrabalarla yürütülmüş olan araştırmaların DEHB'nun ailesel geçişini desteklediği ve daha uzak akrabalarla yürütülmüş olanlarla uyumlu olduğu söylenebilir.[24,25]

### **Aile ve Komorbidite Çalışmaları**

Aile ve komorbidite çalışmalarının ilk örneklerinden birinde, Cantwell hiperaktif çocukların biyolojik ebeveynlerinde normal kontrollerin ebeveynlerine göre daha yüksek oranda sosyopati, histeri ve alkolizm saptamıştır.[20] Morrison ise hiperaktif çocukların ikinci dereceden biyolojik akrabalarında unipolar afektif bozukluk insidansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu saptamıştır.[21]

Lahey ve arkadaşları, davranım bozukluğu, DEHB ve her iki bozukluğu birden gösteren 6-13 yaş arası çocukların ebeveynlerinde psikopatoloji yaygınlığını karşılaştırmışlardır.[37] Bu çalışmanın sonucunda davranım bozukluğu tanısını alan çocukların ebeveynlerinde madde kötüye kullanımı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca davranım bozukluğu gösteren çocukların annelerinin daha depresif olduğu ve davranım bozukluğu, antisosyal kişilik, somatizasyon bozukluğu triadını daha yüksek oranda sergiledikleri de saptanmıştır. Yine bu çalışmada, tek başına DEHB tanısı alan çocukların ebeveynlerinin önemli bir bozukluk taşıyor olmalarına karşın, DEHB ile birlikte davranım bozukluğu tanısını da alan çocukların babalarında saldırganlık, tutuklanma ve mahkûmiyet oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Aile araştırmalarında diğer psikopatolojilerin de taranması ile DEHB'nin kalıtsal heterojenitesi üzerine önermeler ortaya atılmıştır. Bu çalışmalarda, DEHB ve major depresyonun ortak ailesel yatkınlıklar sergiledikleri, davranım bozukluğu ve bipolar bozukluk eş tanısı olan DEHB tanılı çocuk ve ergen olguların kendilerine özgü bir ailesel geçiş gösterebileceği ve DEHB'nin ailesel olarak anksiyete ve öğrenme bozukluklarından farklı geçiş sergileyebileceği belirlenmiştir.[38-43] Dolayısıyla, DEHB tanılı çocukların bipolar bo-

zukluk ve davranım bozukluğu eş tanılarına göre gruplandırılması aile çalışmaları için daha homojen örneklemelerin oluşturulmasını sağlayabilir. Diğer yandan, major depresyon DEHB alt grupları için özgün bir özellik göstermediği düşünülmektedir.

## İkiz Çalışmaları

Kalıtımsal yapılarına göre iki çeşit ikiz bulunmaktadır. Tek yumurta ikizleri ("monozigot", MZ) genlerinin tamamını paylaşmaktadır. Fraternal veya çift yumurta ikizleri ("dizigot", DZ) ise ikiz olmayan kardeşlere benzemekte ve genlerinin sadece %50'sini paylaşmaktadır. Dolayısıyla, ikiz doğumların psikiyatri genetiği açısından adeta doğal bir deney oluşturduğu, ve çocukluk çağının psikiyatrik ve nöro gelişimsel bozukluklarında genler ve çevrenin etkilerinin ayrıştırılabilmesini sağladığı düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında tek ve çift yumurta ikizlerinde yürütülen araştırmalar; DEHB dahil olmak üzere bozuklukların ve belirti kümelerinin konkordans oranlarını ortaya koyarak bozukluk ve belirtilerin fenomenolojisinde gen ve çevrenin paylarının aydınlatılmasını sağlayabilir.[24,25] Bir bozukluk genetik etkenler tarafından kuvvetle etkileniyorsa, konkordans için en çok riskin MZ ikizlerde olacağı, DZ ikizlerde ise riskin kontrollerle MZ'ler arasında olacağı düşünülebilir.

İkizlerden elde edilen veriler bir bozukluğun genetik etkenlerden etkilenme derecesinin bir ölçüsü olan kalıtılabilirliği değerlendirebilmek için gereklidir. Kalıtılabilirlik 0 ve 1 arasında değişmekte ve daha yüksek skorlar genetik etki boyutundaki artışı göstermektedir. Faraone ve Doyle [23] tarafından DEHB tanılı ikizler üzerinde yürütülmüş olan 15 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, DEHB etiyolojisinin %80'inin genetik etkenlerce oluşturulduğu ya da etkilendiği saptanmıştır. Saptanan konkordans oranları, bozukluğun sadece genetik etkenlerle açıklanamayacağını göstermektedir.

Bu bozuklukta yürütülen ilk araştırmalardan birinde; Rutter ve arkadaşları psikomotor aktivite açısından MZ ikiz çiftlerinin birbirlerine DZ ikiz çiftlerinden daha çok benzediğini bildirmiştir.[44] Benzer şekilde Willerman, 54 MZ ve DZ ikiz çiftinden toplanan verilere göre motor etkinlik kalıtım skorunu %77 olarak saptamıştır.[45] Torgensen ve Kringlen'in yürüttükleri çalışmalarda elde ettikleri sonuçlar motor etkinlik düzeyleri ve çelinebilirlik için genetik bileşenler olduğuna dair ek kanıtlar sağlamıştır.[46]

Goodman ve Stevenson'nun 13 yaşındaki 570 ikiz ile yürüttüğü bir araştırmada, en az bir ikizin kalıcı motor hiperaktivite ölçütlerini karşıladığı ayrı cinsiyetten 29 MZ ve 45 DZ çift üzerine odaklanılmıştır. Bu araştırmanın

verilerine göre; MZ ikizler, ayrı cins DZ ikizlere göre nesnel olarak ölçülen dikkat ve aile-öğretmen bildirimlerinin motor hiperaktivite açısından oydaşımı yönünden anlamlı ölçüde daha yüksek benzerlik göstermektedir (%59'a karşı %33).[47]

Daha yakın tarihli bir araştırmada, Edelbrock ve arkadaşları, 4-15 yaşları arasındaki aynı cinsiyetten 99 MZ ve 82 DZ ikizin ebeveyni tarafından doldurulmuş olan Çocuklar İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ, CBCL, "Child Behavior Check List") verilerini değerlendirmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, dikkat sorunları açısından MZ ikizler için korelasyonun 0.68, DZ ikizler için ise 0.29 olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmanın verileri üzerinde uygulanan çoklu regresyon analizleri okul başarısı ve davranış problemleri üzerinde genetik etkenlerin önemli etkileri olduğunu desteklemektedir.

Diğer yandan, toplumsal ve akademik etkinliklere katılım, toplumsal ilişki kalitesi, okul performansı, anksiyete/ depresyon ve DB gibi veriler için paylaşılmış çevresel faktörlerin önem taşıdığı öne sürülmüştür.[48] DEHB'nin genetik boyutları üzerine yürütülmüş ikiz araştırmalarının sonuçlarını özetleyen bir gözden geçirmede; MZ ikizlerde DEHB konkordansı % 50-84, DZ ikizlerde ise % 30-40 olarak bildirilmekte ve DEHB patofizyolojisi açısından ikiz çalışmalarında elde edilen en anlamlı bulgunun, DRD4 geni üzerindeki ekzon 3'te, değişken sayıda ardışık tekrar polimorfizmi ile ilişki olabileceği öne sürülmektedir.[49]

Bazı çalışmalar DEHB belirti kümeleri üzerinde genetik etkenlerin farklı boyutta etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Goodman ve Stevenson çalışmasının verilerini yeniden değerlendiren Stevenson, hem annelerin bildirdiği motor etkinlik seviyesinde hem de psikometrik olarak değerlendirilen dikkat ölçümlerinde kalıtılabilirliği %75 olarak saptamıştır.[50] Gilger ve arkadaşları, ayrıca okuma bozukluğu tanısı da olan ikizler üzerinde yürüttükleri çalışmalarında dikkat ve dikkatle ilişkili davranışların kalıtılabilirliğini %98 olarak bulmuştur.[51] Sherman ve arkadaşları; Minnesota Aile İkiz Çalışması'nda 288 erkek ikiz çifti, anne ve öğretmenlerinin bildirdiği belirti kümelerine göre değerlendirmiştir. Bu çalışmada, hem annelerin hem de öğretmenlerin değerlendirmelerine göre dürtüsellik/hiperaktivite boyutunun dikkat eksikliği boyutuna göre daha çok kalıtılabilirlik gösterdiği bildirilmiştir. Ancak annelerin bildirdiği kalıtılabilirlik öğretmenlere göre daha yüksektir (annelerde dürtüsellik/ hiperaktivite için %91, dikkat eksikliği için %69; öğretmenlerde dürtüsellik/ hiperaktivite için %69 ve dikkat eksikliği için %39).[52] Hudziak ve arkadaşları ÇDDÖ'ni kullandıkları araştırmalarında

annelerin bildirdiği dikkat sorunları için kalıtılabilirliği %60-68 olarak bildirmektedir.[53] DEHB semptomatolojisi için yürütülen diğer araştırmalar da kalıtılabilirliğin yüksek olduğunu, ve paylaşılan çevrenin çok az etki gösterdiğini desteklemektedir.[54, 55] Rhee ve arkadaşları Avustralya'da yürüttükleri araştırmalarında ikiz ve kardeş çiftleri kullanarak cinsiyet farklarını değerlendirmişlerdir. Sonuçta, genetik ve çevresel etkenlerin erkek ve kız çocuklar için yüksek ölçüde benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Aynı araştırmanın verilerine göre, istatistik anlamlılık seviyesine ulaşmasa da, kızlar için paylaşılmış çevre, erkekler için ise genetik etkenler daha baskın rol oynamıştır.[55]

### **Evlat Edinme Çalışmaları**

Evlat edinme çalışmaları da ikiz çalışmaları gibi psikiyatrik bozukluklar üzerine genetik ve çevresel etkenlerin etki boyutlarını belirleyebilmek için önmeli bir fırsat sunmuştur.[23-25] Biyolojik ebeveynler çocuklarına bir hastalık için riski, hem biyolojik hem de çevresel yollarla aktarabilirken, evlat edindikleri çocuklara sadece çevresel etkenlerle aktarabilmektedir. Dolayısıyla, DEHB tanılı bireylerin hem evlat edinen hem de biyolojik akrabalarının incelenmesi ailesel geçişte kalıtsal ve çevresel etkenleri ayırıştırılmamızı sağlayabilecektir.

DEHB tanılı çocuk ve ergenler üzerine yürütülmüş olan evlat edinme çalışmaları da genetik etiyojijyi desteklemektedir. Erken dönem çalışmaları, hiperaktif çocukları evlat edinen ebeveynlerin, biyolojik akrabalara göre hiperaktivite ve ilişkili bozuklukları daha az gösterdiğini saptamıştır.[20,56] Bu bulgu, daha yakın tarihli bir evlat edinme çalışmasında Sprich ve arkadaşları tarafından da tekrarlanmıştır.[57] Alberts-Corush ve arkadaşlarının çalışmasına göre; DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin biyolojik akrabaları evlat edinen akrabalara göre dikkat ölçümlerinde daha düşük performans göstermektedir.[58]

### **Segregasyon Analizleri**

Segregasyon analizleri, ailelerdeki bozukluk örüntüsünün bilinen genetik mekanizmalara uyumunu değerlendirerek genetik geçiş için bir kanıt sağlamaktadır. Kalıtım modellerine odaklanan ilk araştırmalardan birinde Omenn eşey kromozomlarıyla aktarımı incelemiş, ancak baba oğul arası genetik aktarımların yüksek frekansı nedeniyle bu aktarımın DEHB patofizyolojisinde temel olamayacağı sonucuna varmıştır.[59] Morrison ve Stewart poligenik modeli öne sürmüş ancak örneklem grubunun küçüklüğü nedeniyle hipotezlerini kanıtlayamamışlardır.[21]

Deutsch ve arkadaşları DEHB tanılı dismorfik çocukları değerlendirdikleri araştırmalarında, dismorfik değişikliklerin otozomal dominant kalıtıldığını öne sürmüşlerdir.[60] Bu araştırmada 48 aile ağacı değerlendirilmiş ve bu ailelerde tek bir dominant genin hem DEHB tanısı hem de silik fiziksel anomalilerin oluşumunda rol oynayabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. Ancak bu çalışmadaki örneklem boyutu da küçüktür ve DEHB ve dismorfik fenotip tanıları için daha kesin tanımlara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir. Benzer şekilde, Faraone'de, DEHB'nun ailesel dağılımının tek bir major genin etkileri ile uyumlu olabileceğini bildirmiştir.[35] Bu önermeyi destekleyen bir ikiz, bir de aile ağacı çalışması saptanabilmiştir.[61,62]

Faraone ve arkadaşları, tek major lokus gen etkisini ve poligenik geçişi öne sürmeye devam etse de, bütün bu bulgulara rağmen DEHB kalıtımı için kesin açıklayıcı bir model henüz belirlenmemiştir.[63] DEHB oluşumundaki genetik etkenler için yürütülen segregasyon analizleri bozukluğun etiyolojisinde etki boyutu büyük olan bir major genin rolünü telkin etse de, özellikle multifaktöriyel ve tek gen kalıtım modelleri arasındaki uyumun orta derecededir. Bu bulgular birkaç şekilde yorumlanabilir. Eğer DEHB için birden fazla genetik etken bulunmaktaysa, tek bir geçiş şekli için kanıtlar göreceli olarak zayıf kalacaktır. Diğer yandan, etki boyutu orta derecede olan birkaç gen etkileşerek DEHB gelişiminde rol oynayabilir. Bu son önerme, DEHB için yüksek toplum yaygınlığı, MZ ikizlerdeki yüksek konkordans ve birinci derece akrabalarındaki orta düzey rekürrens riski ile uyumlu olabilir.[23-25] Eldeki veriler DEHB'nin, klasik Mendelyen kalıtım örüntüsünden farklı olarak, birçok genin birbirleri ve çevreyle etkileşimi sonucu oluşabilecek, karmaşık genetik bir bozukluk olabileceğine işaret etmektedir.

Şimdiye kadar yürütülen araştırmalar DEHB için olası genetik temeli taşıyan çocukların sadece %40'nun bozukluğu geliştirebileceğini göstermiştir. Bu bulgu yukarıda belirtilen şekilde, DEHB'nun birçok genin birbirleri ve çevreyle etkileşimi sonucu ortaya çıkabileceği önermesini desteklemektedir. Segregasyon analizleri, ayrıca DEHB için genetik yatkınlığı olmayanların yaklaşık %2'sinin bu bozukluğu geliştirebileceğini göstermektedir. Bu da kalıtımsal temeli olmayan DEHB olgularının varlığı lehine yorumlanmaktadır.[23-25] Çevresel ve genetik temelli olguların belirti örüntüleri, aile işlevleri, nöropsikolojik verileri ve tedavi yanıtlarını karşılaştırabilecek araştırmalar bu bozukluğun patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

## Moleküler Genetik Araştırmaları

Genetik temelli bozukluklar üzerine elimizdeki bilgilere göre, kromozomların sayısı veya kaba yapısındaki anormallikler mental retardasyon ve belirgin fiziksel anomaliler gibi, genellikle ciddi klinik belirtiler veren, çok erken başlangıçlı bozuklukların gelişimine yol açabilmektedir. DEHB olgularında kromozomların kaba yapısındaki anormallikler için sistematik araştırmalar yürütülmemiştir. Frajil X, Klinefelter (47,XYY) ve Turner (45,XO) gibi sendromların hiperaktivite ve/ veya dikkat sorunları ile ilişkilerine dair olgu bildirimleri bulunmaktadır. Nadir görülmeleri nedeniyle bu tür sendromlar DEHB tanısı alan klinik olguların ancak çok küçük bir kısmını açıklayabilmektedirler.

DEHB'nun genetik boyutlarını aydınlatılabilmek için yürütülen moleküler genetik çalışmalar iki ana yaklaşımı kullanmaktadır. "Genom taramaları", DEHB için yatkınlık oluşturan genlere yönelik herhangi bir öncül hipotezin varlığına dayanmadan tüm kromozomal yerleşkeleri tararken, "aday gen yaklaşımı" bozukluğun doğasına dair teorik ve deneysel kanıtların varlığında belirlenen bir veya birkaç geni değerlendirmektedir. DEHB için yürütülen bir genom taramasında 125 kardeş çifti değerlendirilmiş ve 5p12, 10q26, 12q23 ve 16p13 için iki genin birbirleri ile rastlantısal olmayacak şekilde ilişkili olarak aktarıldığını gösteren bağıntı dengesizliği ("Linkage Disequilibrium", LOD) skorları > 1.5 olarak saptanmıştır.[64] İki yüz üç aileden oluşan daha geniş bir örnekleme yürütülen takip çalışmasında ise 16p13 üzerine yerleşik bir gen için LOD skoru 4.2 olarak saptanmıştır.[65]

DEHB için aday gen çalışmaları bozukluğun nedenlerine dair ipuçları da sağlamaktadır. Örneğin Hauser ve arkadaşları, DEHB'nin nadir ve ailesel bir formunun tiroid reseptör b genindeki mutasyonlara bağlı olarak oluşan, tiroid hormonuna genelleşmiş dirençle (THGD) ilişkili olduğunu saptamıştır.[66] DEHB tanılı hastalar arasında bu form son derece nadir olduğundan (1:2500) DEHB olgularının çoğundan sorumlu tutulamaz. Ayrıca, THGD gösteren ailelerde DEHB ve tiroid reseptör b geni arasındaki ilişki tutarlı bir şekilde ortaya konamamıştır.[67] Ülkemizde günümüze kadar yürütülen çalışmalar da DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin çoğunda tiroid işlevlerinin normal olduğunu desteklemektedir. Ülkemizde şimdiye kadar THGD ile ilişkili olan sadece bir DEHB olgu bildirimini yapılmıştır.[68, 69]

DEHB'nun patofizyolojisi hakkındaki herhangi bir teori bu bozukluğun farmakoterapisini de göz önüne almak zorundadır. DEHB'nin etkin olarak tedavisini sağlayan ajanlar ya dopamin geri alımını (örn. stimulanlar) ya da norepinefrin geri alımını engellemektedir (örn. trisiklik antidepresanlar,

atomoksetin). Buna karşılık, nikotinik sistem üzerinden etki eden ilaçların etkinliği daha düşüktür, serotonerjik sistem üzerinden etki eden ilaçlar ise bu bozukluğun tedavisinde yer almamaktadır. DEHB'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar göz önüne alınarak bu bozuklukta özellikle dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlere odaklanılmıştır. Bu sistemlerin DEHB patofizyolojisindeki rolünü destekleyen hayvan çalışmaları, bu bozuklukla ilgili hayvan modelleri arasında incelenecektir.[23-25]

### ***Hayvan Modelleri***

DEHB'nin belirtilerini deney hayvanlarında modelleyebilmek için uygulanabilecek yaklaşımlardan biri, gelişen sıçanlarda, dopaminerjik yolların 6-OH-dopamin kullanılarak hasarlanmasıdır. Bu sıçanlarda hiperaktivite geliştiğinden DEHB'nin etkin bir şekilde modellenebileceği düşünülmüştür.[70] Süreğen olarak, düşük dozlarda bir nörotoksin olan N-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) kullanılarak katekolaminerjik iletinin engellendiği maymunların da bu bozukluk için diğer bir hayvan modelini oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu nörotoksin, maymunlarda DEHB patofizyolojisinde de rol oynadığı düşünülen fronto-striatal yolların işlevini bozmaktadır.[71] Bu lezyonlar ve ortaya çıkardıkları davranış değişikliklerinin frontal lob lezyonu olan maymunlardakini andırdığı bildirilmiştir.[72] DEHB tanılı çocuk ve ergen olgulara benzer şekilde bu maymunlarda da dikkat eksikliği ve vijilans bozuklukları gözlenmektedir. Bu maymunların metilfenidat ve bir dopamin D2 reseptör agonisti olan LY-171555 ile tedavisi ile davranış değişikliklerinin tersine döndüğü ancak bilişsel işlev bozukluğunun devam ettiği bildirilmiştir.[73]

Spontan hipertansif sıçanlarda gözlenen lokomotor hiperaktivite ve performans bozuklukları nedeniyle bazı araştırmacılar bu hayvanları DEHB'nin modellenmesinde kullanmışlardır. Spontan hipertansif sıçanlarda yürütülmüş olan araştırmalar da DEHB'nin oluşumunda noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin rolünü destekler niteliktedir. Örneğin, kontrol grubundaki farelerle karşılaştırıldığında, D2 reseptör agonisti olan kinpirolun bu sıçanlarda kaudat ve putamenden alınan kesitlerde dopamin salımını anlamlı derecede engellediği ancak nukleus akkumbens ve frontal korteksten alınan kesitlere etki göstermediği gözlenmiştir.[74] Diğer bir çalışmada ise farklı bir yol izlenerek bu bölgelere elektriksel uyarı verilmiş ve uyarım sonrası spontan hipertansif sıçanların prefrontal korteks, kaudat nukleus ve putamenlerinden alınan kesitlerde dopamin salımının kontrol gurubundakilere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, kaudat nukleus ve

putamenden alınan kesitlerde dopamin salgısının otoresptörlerce engellenmesine bağlanmıştır.[25]

Bir başka çalışmada, spontan hipertansif sıçanlardaki dopaminin presinaptik düzenlenmesindeki değişikliklerin dopaminerjik sistemde down regülasyona yol açtığı bildirilmiştir.[75] Araştırmacılar, bu bulgunun gelişimin erken dönemlerinde anormal olarak artmış dopamin salgısına bir yanıt olarak gerçekleşebileceğini öne sürmüştür. De Villiers ve arkadaşları tarafından spontan hipertansif sıçanlar üzerinde yürütülen araştırmalar nukleus akkumbenste dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler arasında bir etkileşim bulunabileceğini göstermiş ancak lokus seruleusta işlev bozukluğunun alfa-2 reseptörler aracılığı ile nukleus akkumbenste dopaminerjik iletiyi azaltabileceği önermesini desteklememiştir.[76] Papa ve arkadaşları spontan hipertansif sıçanlarda görülen DEHB benzeri davranışların oluşumunda kortiko-striato-pallidal sistemin rol oynayabileceğini öne sürmektedir.[77] King ve arkadaşları gelişimin erken döneminde artmış androjen salgısına maruz kalmanın frontal kortekste katekolaminerjik bağlantıları azaltarak, DEHB benzeri görünüme yol açabileceğini göstermişlerdir.[78] Carey ve arkadaşları ise spontan hipertansif sıçanlarda kaudat-putamen, nukleus akkumbens ve olfaktör tüberküde D1 ve D5 dopamin reseptörlerinin düşük afiniteli formlarında artma olduğunu ve stimulan tedavisinin bu reseptörlerin işlevini düzelttiğini saptamıştır.[79]

### *İşlevsel Aday Gen İlişkilendirme Çalışmaları*

#### **Dopamin D4 Reseptör Geni (DRD4)**

Keşfedildiğinden beri 11p15.5'e haritalanan DRD4 geni normal ve anormal insan davranışlarını göstermek için aday bir gen olarak büyük ilgi görmüştür.[80] Aday gen çalışmaları özellikle DRD4'ün ekson 3'ündeki 48 baz çiftlik ardışık tekrar sayılarına odaklanmıştır. Aleller 2 (2R, R: "repeat", tekrar) ve 11 (11R) arasındaki tekrarları içerir ve bu reseptörün sitoplazma içerisinde yer alan üçüncü halkasındaki aminoasitin bir polimorfizmine uymaktadır. Bu bölge G proteinlerine bağlanarak, hücre içi cAMP seviyelerindeki değişiklikler yoluyla sinyal iletimini düzenler.[81] Alel sıklıkları toplumlar arasında belirgin farklılık gösterebilir.[82, 83]

Başlangıçta yapılan çalışmalar 7R allelinin yenilik arama ve DEHB ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.[84, 85] Bu ikisi ilişkili fenotipler olsa da yenilik arama ile ilişkiler tartışmalı olup, meta-analiz ve izlem çalışmalarında doğrulanmamıştır.[86] Bu bulgular, büyük oranda tekrarlanabilen DEHB ile 7R alleli arasındaki ilişki ile çelişmektedir.

Faraone ve arkadaşları, DEHB ile DRD4 ilişkisi üzerine yürütülmüş sekiz vaka kontrol ve on dört aile çalışmasının meta analizini yürütmüştür.[87] Bu meta-analizlerde ekzon 3'te yerleşik 7 tekrarlı bir değişken sayıda ardışık tekrar (variable number tandem repeats - VNTR) aleline odaklanmıştır. İlişkilerin boyutu görelî orantı (Odds Ratio, OR) ile gösterilmiştir. Vaka kontrol çalışmalarının beşinde, DEHB ve 7 tekrarlı DRD4 aleli arasında anlamlı bir bağıntı gösterilmiştir. Vaka kontrol çalışmalarının havuzlanması ile elde edilen görelî orantı 1.9 ( $p < 0.001$ )'dir.[87,88] Vaka kontrol çalışmalarının tek tek değerlendirilmesi ile anlamlı bir heterojenite olmadığı ve bulguların tek bir çalışmanın sonuçlarından önemli ölçüde etkilenmediği bildirilmiştir. Aile çalışmalarının değerlendirilmesi ile elde edilen OR değeri 1.4 olup, istatistik olarak anlamlıdır ( $p=0.02$ ).[87,88] Bu çalışmaların da tek tek değerlendirilmesi ile aralarında anlamlı bir heterojenite olmadığı ve bulguların tek bir çalışmanın sonuçlarından anlamlı ölçüde etkilenmediği saptanmıştır. Her iki meta analizde de yayınlanmış verilere dayalı bir yanlılık saptanamamıştır.

7R varyantının 4R varyantına kıyasla cAMP'yi azaltmada daha düşük işlev gösterdiği bildirilmektedir.[89] Ayrıca yakınlarda 7R varyantının 4R varyantına kıyasla bitişik polimorfizme daha dengesiz bağıntı gösterdiği ortaya çıkmıştır. 7R'nin sıklığının yüksekliği evrimsel olarak pozitif seçim ile ilişkili olabilir. Bu bulgu, belirtilen alelin işlevsel rolünü ve insan davranış karakteristiklerinden etkilenen uyum sağlayıcı bir role sahip olduğu önermesini desteklemektedir.[90,91]

DEHB'de DRD4 VNTR ilişkilendirme çalışmalarının neredeyse hepsi alelleri polimeraz zincir reaksiyonlarından elde edilen ürün uzunluğu ve tekrar sayılarına göre tanımlasa da, bir süredir tekrar serilerinin taban oluşumu ve uzunluk bakımından çok büyük değişiklikler gösterebileceği, dolayısıyla polimeraz zincir reaksiyonundan elde edilen ürün uzunluğundan bağımsız olabileceği gösterilmiştir.[90,92,93] Şimdiye kadar DEHB ile ilişkilendirilen tekrarları değerlendiren bir çalışma 7R varyantının DEHB ile daha fazla ilişki gösterdiğini ve bilinen varyant- bilinen hastalık hipotezini destekler şekilde, korunmuş haplotipler olduğunu göstermiştir.[93] Bu çalışmadaki olguların %11'i 7R alelinden temel alan yeni ve nadir haplotiplere sahiptir. Bu nadir haplotiplerdeki aminoasit değişme varyantları (%90) ve bulgunun anlamlılık seviyesi ( $p=0.0001$ ) alelik heterojenitenin DRD4 ve DEHB ilişkisinde rol oynayabileceği lehine yorumlanmıştır.[93]

Bu moleküler genetik verileri destekleyecek ek bulgular da bulunmaktadır. Örneğin hem noradrenalin hem de dopamin DRD4 için kuvvetli agonist etki göstermektedir.[94] In vitro çalışmalar, DRD4-7 alelinin dopamine azalmış

yanıtla ilişkili olabileceğini göstermiştir.[89] Bu çalışmalardaki etki boyutlarının düşüklüğü nedeniyle DEHB olguları açısından pratik anlamları tartışmalıdır.[95] Ek olarak, insan beyninde saptanan DRD4 mRNA dağılımı, bu alelin DEHB patofizyolojisindeki rolünü destekleyecek şekilde bilişsel ve emosyonel işlevlerde rol oynayabileceğini göstermektedir.[95]

DRD4 ve DEHB'nin bileşenlerinden biri olan hiperaktivite arasındaki ilişki bir knock-out fare çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada DRD4 geninin işlevsizleştirildiği farelerde dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı ve farelerin etanol, kokain ve metamfetaminin lokomotor etkilerine aşırı duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir.[96] DRD4 geninin işlevsizleştirildiği farelerin ayrıca yeni ortamlarda daha az keşfetme davranışı sergilediği de bildirilmiştir. Bu bulgu da insanlarda DRD4 geninin yenilik arayışı ile ilişkisini gösteren çalışmalarla uyumludur.[97] Ülkemizde DEHB tanılı 111 birey üzerinde yürütülmüş olan bir çalışmada DRD4 7R aleli DEHB tanısı ve stimulan tedaviye yanıt ile ilişkili olarak bulunmuştur (LOD=2.79, p=0.047). DRD4 7R aleli ile DEHB arasındaki ilişki üzerine yürütülmüş olan çoğu araştırmanın aksine bu çalışmada DRD47R aleli düşük seviyedeki DEHB belirtileri ile ilişki göstermiştir. Araştırmacılar bu bulguyu örneklem yanlılığı ile açıklamışlardır.[98]

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

SLC6A3 (DAT1) dopamin taşıyıcısını (DAT) kodlar ve 5p15.3'e haritalanır. DEHB'de stimulan ilaçların etki yolları dikkate alınarak, çalışılan en önemli genlerden biri de SLC6A3'tür. Bu konudaki ilk bildirimden sonra [99] neredeyse bütün çalışmalar genin 480 baz-çift (bp) ve 10 tekrar gösteren (10R) aleli ile ilişkili olduğu gösterilen 30-UTR üzerindeki VNTR üzerine odaklanmıştır. Cook ve arkadaşları, aile temelli bir ilişkilendirme çalışmasında SLC6A3 üzerinde, 3' noktasında, translasyona uğramayan bir bölgedeki 480 bp bir VNTR aleli ile DEHB arasında bir ilişkiyi ilk olarak bildirmiştir.[99]

Bu konuda yayınlanmış üç meta analiz ve havuzlanmış çalışma mevcuttur.[100-102] İlk iki analiz 9 ve 11 çalışmaya dayalı olarak yapılmıştır (sırasıyla 664 ve 824 bilgilendirici transmisyon). Bu analiz örnekler arası heterojeniteyi sadece ilişki eğilimi için göstermiştir (OR=1.16, p=0.063 ve OR=1.27, p=0.06). Daha önceki meta analize eklenen çalışmalarla yapılan yakın tarihli bir analiz ise DEHB ile küçük fakat anlamlı bir ilişki göstermiştir (OR=1.13, %95 CI(Güvenirlilik Aralığı-Confidence Interval):1.03-1.24).[101]

Bazı bulgular ilişkili VNTR'nin nörogörüntüleme ile ölçülebilen DAT1 miktarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.[103] DEHB tanısı 10-tekrar aleli

tarafından üretilen DAT1 proteini ile ilişkili görünmektedir. Bu bulgu DEHB'de sinaptik aralıktaki dopaminin daha çok ve daha çabuk uzaklaştırıldığı önermesini desteklemektedir. Ancak bu bulgu ek çalışmalarda tekrarlanamamıştır. Ayrıca in vitro gen analizleri tekrar sayısı ile mRNA miktarını doğrudan ilişkilendiremediğinden, saptanan bulgu dolaylı bir ilişkiyi gösterebilir.[104,105] Bir çalışmanın verileri, SLC6A3 geninin proksimal ilerletici bölgesindeki intron 1 ve intron 14 alellerinin in vitro transkripsiyona etki edebileceğini telkin etmektedir.[104] Bununla birlikte, DEHB ile SLC6A3 geni üzerindeki proksimal ilerletici bölgenin varyantları arasında bir ilişki henüz geçerli delillerle gösterilememiştir.[106,107]

Barr ve arkadaşları, üyelerinden biri DEHB tanısını alan 102 çekirdek ailede intron 9 ve ekson 9 üzerindeki ek polimorfizmleri değerlendirmiştir. Bu çalışmada 480 bplik VNTR alelini de içeren haplotiplerdein birinin geçişinde anlamlı fark bildirilmiştir.[106] SLC6A3 geninin işlevsizleştirildiği fareler hiperaktivite ve dizinhibisyon benzeri davranışlar göstermektedir. Ayrıca bu farelerin stimulanlar ile tedavisiyle hiperaktivitenin azaldığı da bildirilmiştir.[108,109] DAT aktivitesinin normalin %10'una düşürüldüğü farelerde de benzer bulgular saptanmaktadır.[110] SLC6A3 geninin işlevsizleştirilmesi ile, hücre dışı dopaminde artış, dopamin sentezinde artış,[109] striatumda dopamin ve tirozin hidroksilazda azalma [111] ve dopamin otoresptörlerinin işlev kaybı [112] gibi pek çok değişiklik olmaktadır. DEHB'nin temelinde hipodopaminerjik bir durumun bulunduğu kabul edildiğinden, bozukluğun etiyojisi için en önemli bulgu striatal dopamindeki azalma olabilir. Bezar ve arkadaşları bu farelerin MPTP tarafından indüklenen dopaminerjik hücre ölümünü sergilemediğini, Gainetdinov ve arkadaşları ise MPTP etkisine duyarlılığın DAT işlevi ile orantılı olduğunu göstermiştir.[113,114] Bu bulgular DAT işlevindeki bireysel farklılıkların dopamin taşıyıcısı üzerinden etki eden nörotoksinlere değişken duyarlılıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Dougherty ve arkadaşları striatumdaki dopamin taşıyıcı yoğunluğunu tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile değerlendirmiş ve DEHB tanılı erişkinlerin yaklaşık %70'inde dopamin taşıyıcısında artma saptamıştır.[115] Bu saptamalar Krause ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır.[116] Bu araştırmacılar, ayrıca metilfenidat ile tedavi sonrası bulguların normale döndüğünü de bildirmektedir. Buna karşın Van Dyck ve arkadaşları bu bulguları doğrulamamıştır.[117] Türkiye ve İngiltere'den DEHB tanılı örneklerle yürütülen bir araştırmada, DAT1 polimorfizmi ile DEHB tanısı arasında ilişki İngiliz örnekleme için desteklenirken (LOD=8.97, p=0.001,

OR=1.95), Türk örnekleminde desteklenmemiştir (LOD=0.93,  $p=0.34$ ).[118]

### **Dopamin D5 reseptör geni (DRD5)**

4p16.3'e haritalanan DRD5, transkripsiyonun başlangıç noktasına yerleşik bir dinükleit tekrarı ile ilişkiyi ilk kez bildiren Daly ve arkadaşları tarafından DEHB ile ilişkilendirilmiştir.[102,119] DEHB tanılı 2000 birey ve 3000 ebeveynin değerlendirildiği uluslararası bir analizde 148 bp aleli için OR 1.24 (%95 CI:1.12-1.38;  $p=0.00005$ ) olan önemli bir ilişki gösterilmiştir.[120] DRD5 geninin DEHB ile ilişkili olması muhtemel görünse de dinükleit tekrarının işlevsel rolüne ilişkin henüz bir kanıt yoktur.[121] Tek bir ekson içerse de DRD5'in analizi nükleotidler arasındaki yüksek homoloji ("psödogen") nedeniyle zordur.[122]

DEHB ile komorbid bozukluklar arasındaki ilişki açısından önemli olabilecek bir çalışmada, DRD5 148 baz çiftlik aleli, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde yaygın bir eş tanı olan karşı olma-karşı gelme bozukluğu ile de ilişkilendirilmiştir.[123] DEHB tanısı ile DRD5 arasındaki ilişki ülkemizde yürütülmüş olan iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan ilkinde anlamlı bir ilişki saptanamazken, diğer ülkelerden örneklemlerin de dahil edildiği diğerinde özellikle dikkat eksikliği baskın ve bileşik tip DEHB ile bir bağlantı bildirilmiştir.[98,120]

### **Katekol-O-Metil Transferaz Geni (COMT)**

Nöropsikolojik testlerdeki performans ile moleküler genetik bulguların ilişkisini araştıran çalışmalarda COMT-val aleli ve monoamin oksidaz A (MAO A) geni dikkat işlevindeki bozukluklarla ilişkili bulunmuştur.[124,125] İnsanlar üzerinde yürütülmüş olan 4 çalışmada DEHB ile son ürünü dopamin ve noradrenalinin yıkımında rol alan COMT geni arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde DEHB ile val aleli ilişkilendirilse de,[126] İrlanda, Türkiye ve Kanada [127-129] örneklemleri üzerinde yürütülen araştırmalar bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Val alelinin COMT enzim aktivitesini ve katekolamin yıkımını artırabileceği düşünüldüğünde, bu gen üzerine odaklanan ek araştırmaların gerekmektedir. Dopamin ve diğer nörotransmitterlerin yıkımında rol oynayan MAO enzimi için bir işaretleyici olan X kromozomu üzerindeki DXS7 lokusu ile DEHB arasında bir ilişki bildirilmiştir.[130] Son olarak, Comings ve arkadaşları Tourette bozukluğu hastalarından oluşan bir örneklem grubunda, DEHB belirtileri ile noradrenerjik sistemde rol alan üç gen (adrenerjik alfa-2a, alfa-2c ve dopamin-beta-hidroksilaz) polimorfizmi arasında bir ilişki saptamış ancak tirozin hidroksilaz geni ile DEHB arasında

bir ilişki gösterememiştir.[131,132] Ülkemizde şimdiye kadar yürütülmüş olan iki çalışmanın sonuçları ise bu bulgularla çelişmektedir.[133,134] Bu çalışmalardan ilkinde 113 aile değerlendirilmiş ve Tourette bozukluğu ile alfa-2a ve alfa-1c polimorfizmleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.[133]

### **SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein)**

Bazı araştırmacılar DEHB'nin genetik temelini araştırmak için koloboma fare modelini kullanmışlardır. Bu fareler, kromozom 2q üzerinde hemizigot bir delesyon olan koloboma mutasyonunu taşımaktadır. Bu mutasyon, stimulanlar tarafından düzeltilen spontan hiperaktivite, doğum sonrası motor gelişimde gecikme, öğrenme bozuklukları ile muhtemelen ilişkili olabilecek hipokampal işlev bozuklukları ve dorsal striatumda kalsiyuma bağlı dopamin salımında bozukluklar ile karakterizedir.[135] Koloboma fare mutanı stimulan ilaç (D-amphetamine) ile alevlenen belirgin bir motor hiperaktivite göstermektedir.

Koloboma fare modelinde delesyona uğrayan bölge, nöronlardan hücre dışına nörotransmitter salımında rol oynadığı düşünülen SNAP-25 isimli nöronlara özgü bir proteini kodlayan geni de içermektedir. Hess ve arkadaşları bu farelerdeki hiperaktivitenin SNAP-25 işlev bozukluğu ile ilintili olabileceğini öne sürmüştür.[136] Bu önermeyi destekleyecek şekilde, SNAP-25 geninin etkinleştirildiği farelerde hiperaktivite de azalmıştır. Ek bulgular, SNAP-25 ekspresyonundaki azalmanın hiperaktivite oluşumunda rol oynayabilecek dopamin ve serotonin işlev bozukluklarına yol açtığını düşündürmektedir.[137]

İnsanlarda SNAP-25 20p11.2 ile eşleşmektedir. Hess ve arkadaşları; farelerdeki koloboma delesyon bölgesinin insanlardaki eşleştiği olan 20p11-p12 üzerindeki işaretleyicileri kullanarak, DEHB tanılı bireyleri içeren ailelerde bağlantı araştırmaları yürütmüştür. Bu araştırmada, segregasyon analizi ile DEHB tanısının cinsiyetten etkilenmesi olası tek bir gene bağlı olduğu düşünülen beş aile değerlendirilmiş, ancak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.[62] Buna karşın bazı araştırmacılar; DEHB tanısı ve SNAP-25'in ilişkili olabileceğini bildirmektedir.[138-141] Çalışma grupları farklı işaretleyicileri çalıştırdı ve bu işaretleyicilerin ayrıntılı incelemeleri henüz tamamlanmadığından, eldeki kanıtlar yeterince ikna edici değildir.[142] Sözü edilen çalışmalarda bazı bulgular, SNAP-25 ve DEHB arasındaki ilişkinin ebeveyn cinsiyetinden etkilenebileceğini ve paternal alellerin aşırı transmisyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[140,141]

Eldeki veriler henüz yetersiz olsa da SNAP-25, sinaptik plazma membranının sitozolik tarafında yerleştiği ve sinaptik vesiküllerin nörotransmisyon sırasında ekzositozu için gerekli veziküllerle ilişkili membran proteini (vesicle-associated membrane protein-VAMP)/sinaptobirevin ve sintaksin (SNARE proteinleri) ile komşu olduğundan, dopamin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını etkileyerek DEHB gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.[143] SNAP-25, ayrıca koloboma farelerinde noradrenalinin dopamine oranını değiştirebilir. Bu da SNAP-25 işlevi ile DEHB alt tipleri arasında ilişkide farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.[144] Ülkemizde yürütülmüş olan yakın tarihli bir araştırmada DEHB tanılı 15 erişkin ve 16 çocukta, tek doz stimulan tedavisi ile beyin kan akımında görülen değişiklikler değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın bulguları DEHB tanılı bireylerde stimulan tedavi sonrası beyin kan akımının SNAP-25 polimorfizminden etkilenebileceğini düşündürmektedir.[145]

### **Serotonin Taşıyıcısı (SLC6A4) ve Reseptörünü (5HT1B, HTR1B, 5HT2A) Kodlayan Genler**

DEHB oluşumunda serotonerjik sistem üzerindeki ilgi, hayvan çalışmalarıyla tekrar alevlenmiştir. Gainetdinov ve arkadaşlarına göre DAT geninin işlevsizleştirildiği farelerde stimulanların olumlu etkisi serotonerjik sistemi de içermektedir.[146] Puumala ve Sirvio, farelerde dikkat ve motor yanıtların düzenlenmesinde frontal korteks dopamin ve serotonin işlevinin önemli olabileceğini göstermiştir.[147] Diğer bir çalışmada, ise 5-HT<sub>1B</sub> geninin işlevsizleştirildiği farelerin anksiyetelerinde azalma, motor aktivitelerinde ise artma olduğu saptanmıştır.[148] 3,4-Metilendioksümetamfetamin (MDMA) farelerde hiperaktivite oluşturmaktadır. Bu etkinin serotonerjik sistem üzerinden dolaylı agonist etki ile oluşabileceği öne sürülmüştür.[149] Rempel ve arkadaşları, bu etkinin oluşumunda 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerinin önemli rol oynayabileceğini bildirmektedir.[150]

Bağımsız olarak tekrarlanan ilişkilendirme çalışmaları, DEHB tanısı ile SLC6A4 ve HTR1B arasında bir ilişki bildirirse de, olgu sayıları henüz meta analiz için yeterli değildir. 17p11.1-q12'de haritalanan SLC6A4 (SERT, HTT veya 5HTTT olarak da bilinir) ile ilgili bulgular promotör bölgede 6 ile 8 tekrarı içeren, 44 bp'lik bir ekleme/ delesyon polimorfizmini (5-HTTLPR) içermektedir. Yayınlanmış üç çalışmanın verilerinin havuzlanmış analizi DEHB tanılı çocuklarda uzun allelin sıklığının artmış olduğunu göstermiştir.[151-154] Ülkemizde, günümüze kadar yürütülmüş bir araştırmada da DEHB tanılı 71 çocuk ve ergen ve 128 kontrolde SLC6A4 polimorfizmi ile

DEHB arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve DEHB tanılı bireylerde uzun aelin daha sık olduğu bulgusu tekrarlanmıştır.[155]

Serotoninle ilişkili olarak çalışılan diğer bir gen ise 5HT1B reseptörlerini kodlayan ve kromozom 6q13'e haritalanan HTR1B'dir. Farelerde bu reseptörün eksikliği sonucunda motor hiperaktivite gelişmesi, DEHB ile serotonerjik genlerin ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ancak bu reseptörle ilgili bulguların şimdiye kadar kısmen tekrarlanabildiği ve yetersiz olduğu söylenebilir.[148] Ülkemizde ise, Zoroğlu ve arkadaşları tarafından DEHB ile 5HT2A genindeki iki polimorfizm (T102C ve 1438 G/A) arasındaki ilişki DEHB tanısı alan 70 hasta ve 100 kontrolde değerlendirilmiş, ancak bu polimorfizmler ile DEHB tanısı arasında bir ilişki saptanamamıştır.[156]

**Tablo.2. DEHB'de Yapılmış Bazı Tüm Genom Bağını Çalışmaları (LOD Değerleri)**

Kromozom	A.B.D [157] (n=270)	Hollanda[158] (n=164)	Kolombiya[159] (n=16)
5p13	1.77 - 2.55*	1.43	
6q12	3.3**		
7p13		3.04*	1.42
17p11	2.98* - 3.63**		
16p13	3.73**		
15q15.1		3.54*	

LOD= Bağını Dengesizliği (Linkage Disequilibrium); \* Olası bağını ; \*\* Anlamli bağını

### **Bağını Çalışmaları**

DEHB etiyojisi üzerine şimdiye kadar yürütülmüş üç tüm genom bağını çalışması mevcuttur. Bunlardan ikisi Amerika Birleşik Devletleri ve Hollanda'daki çalışma grupları tarafından DEHB tanılı kardeş çiftleri üzerinde yürütülürken, üçüncüsü Kolombiya'da, karışık aile üyeleri üzerinde yürütülmüştür (Tablo.2).[157-159] Hollanda'daki grubun çalışmasında kromozom 7p ve 15q üzerinde iki bölgede muhtemel bağını olabileceği gösterilmiş, A.B.D.'nde yürütülmüş olan çalışmada ise 16p13 üzerinde anlamlı bir bağını, 17p11 üzerinde ise muhtemel bir bağını tespit edilmiştir. 17q üzerindeki LOD-1 bölgesi SLC6A4 içerdiğinden, bu genle ilgili bağınılar SLC6A4 varyasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca, bu iki çalışmada 5p13'te bir bölge için orta düzeyde delil elde edilmiştir (LOD=1).

## Gen Fenotip İlişkisi

DEHB, nöropsikiyatrik bozuklukların çoğu gibi görünüm ve nedensellik açısından karmaşık bir tablo sergilemektedir. Dolayısıyla, genetik temellerinin, klinik tiplerin ayrıştırılabilmesi, endofenotiplerin belirlenebilmesi, kategorik bir tanı yaklaşımından çok uyarılmışlık, konsantrasyon, motivasyon ve işlem hızı gibi alt boyutların nöropsikolojik testlerle değerlendirildiği boyutsal bir yaklaşımla daha iyi belirlenebilecektir. [160,161]

## Gen - Çevre İlişkisi

Değerlendirilen veriler, DEHB etiolojisinde genetik etkenlerin yanı sıra, çevresel şartların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çevresel etkenler için en tutarlı bulgular; anne karnında sigaraya maruz kalma (OR 2.38) ve düşük doğum ağırlığı/ gestasyonel yaş (OR 2.64) için elde edilmiştir.[162] Çevresel risk faktörlerine maruz kalma, bireysel direnç ve yatkınlık gibi özelliklerle de etkileşebilir. Dolayısıyla, risk etkenlerine maruz kalan bütün bireyler DEHB geliştirmeyebileceği gibi, duyarlı gen varyasyonlarını taşıyan bireyler çevresel risk faktörleriyle karşılaşmadığında DEHB ortaya çıkmayabilir. DEHB'de elde edilen bulgular bu açıdan, kardiyovasküler hastalıklar, nöropsikiyatrik hastalıklar ve antisosyal davranış için saptanan gen-çevre etkileşimlerini andırmaktadır.[163-165]

## Araştırmaların Sonuçları ve Sınırlılıklar

Eldeki veriler DEHB'nin, oluşumunda genetik etkenlerin rol oynadığı, karmaşık etiyojili ve yaşam boyu sürebilen bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Araştırmalar sonucunda, çeşitli nörotransmitter sistemlerini içeren nöroanatomik ve nörokimyasal kanıtlar elde edilmiştir. Frontal lob, dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemleri DEHB ile ilişkili görünmektedir. Yapılan moleküler genetik çalışmalar D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörleri ve dopamin taşıyıcıları (DAT) gibi dopamin sistemiyle ilişkili bazı aday genleri işaret etmiştir. Bunlardan en fazla üzerinde durulan ve olumlu bulguların elde edildiği genler DRD4 (D<sub>4</sub>) ve DAT1 genleridir. Ayrıca, norepinefrin modülasyonunu sağlayan genlerin de etkilendiğini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Bu katekolaminlerin dikkat döngüsünün modülasyonundaki rolü de bilinmektedir.[160,161]

DEHB'nin genetik etiyojisi üzerine yapılan çalışmaların sınırlılıkları arasında DEHB fenotipinin özgül olmayıp, Turner Sendromu (45,XO), Klinefelter Sendromu (47,XXY), Frajil X Sendromu, nörofibromatozis ve

fenilketonüri gibi genetik hastalıklarda da görülebildiği sayılabilir. Tiroid hormonunun doku etkisine yaygın direncin DEHB riskini artırdığı öne sürülmüşse de bu bozuklukla DEHB'nun moleküler genetik açıdan ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalar da sınırlıdır.[2] DAT1 alelinin DEHB ile ilişkisi toplum örnekleminde yapılan çalışmalarda doğrulanmamıştır. DRD4 alelinin ise DEHB alt tipleri ile ilişkisi tam olarak açıklanamamaktadır. Davranım bozukluğu eş tanısı olan DEHB'nun kalıtsallığının daha yüksek olduğu ve bu iki bozukluğun kalıtsal risk etkenlerini paylaşabileceği bildirilmektedir.[2] Dolayısıyla DEHB oluşumunda henüz araştırılmamış olan diğer risk alellerinin de rol oynaması olasıdır.[166]

## **Sonuç**

DEHB yaygınlığı ve yaşam kalitesine etkisi açısından yüksek genetik geçiş gösteren önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Tanı ve tedavi açısından önemi- ne rağmen DEHB'nun etiyojisi çok iyi aydınlatılamamıştır ve bozukluk hem genetik hem çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan karmaşık bir problem gibi gözükmektedir. Geçmiş çalışmalarda DEHB'nin ailesel ve kalıtsal geçiş gösterdiği saptanmışsa da; diğer çoğu psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, soy ağaçlarının incelenmesi tutarlı bir Mendelyen kalıtım biçimi göstermemiştir. Bu nedenle son yıllarda DEHB'nin moleküler genetik temeli konusunda çok sayıda çalışma ortaya çıkmıştır.

DEHB'den sorumlu olan genleri araştıran çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle tam olarak örtüşmemesinin bozukluğun heterojenliğine ve istatistiksel sınırlılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sınırlamaları aşabilmek için genetik çalışmalarda hastaların DSM-IV alt tiplerine göre değil eş tanı ve ergenlikteki devamlarına göre ayrılmaları uygun olacaktır.

## **Kaynaklar**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Text Revision. APA, Washington DC, 2000.
2. Barkley RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. Guilford Press, New York, 2006.
3. Biederman J, Faraone SV. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet 2005; 366:237-248.
4. Albayrak EC. Bursa ilinde bir ilkokul örnekleminde Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu sıklığı ve ilgili sosyodemografik özellikler. Basılmamış Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Bursa, 1998.

5. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13:354-361.
6. Şenol S. Dikkat Eksikliği Yıkıcı Davranış Bozukluklarının klinik özellikleri, aynı grup ve diğer DSM-IV tanılarıyla birliktelikleri, risklerin ve tedavi eğiliminin belirlenmesi. Basılmamış Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı. Ankara, 1997.
7. Yolga Tahiroğlu A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı alan çocukların sosyodemografik özellikleri, eşlik eden bozukluklar ve tedavi yaklaşımları. Basılmamış Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Adana, 2003.
8. Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In *Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook*, 3rd ed (Ed M Lewis):645-670. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2002.
9. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288:1740-1748.
10. Carmona S, Villaroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva JC, Rovira M et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389:88-93.
11. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:540-549.
12. Miller SR, Miller CJ, Bloom JS, Hynd GW, Craggs JG. Right hemisphere brain morphology, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtype and social comprehension. *J Child Neurol* 2006; 21:139-144.
13. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984; 41:825-829.
14. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*. 1990; 323:1361-1366.
15. Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/ hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59:643-651.
16. Mostofsky SH, Rimrodt SL, Schafer JG, Boyce A, Goldberg MC, Pekar JJ et al. Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/ hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biol Psychiatry* 2006; 59:48-56.
17. Yıldız ÖÇ Ö. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda SPECT ve EEG Bulguları. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Kocaeli, 2004.

18. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 14:84-87.
19. Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, Viggiano D, Zuddas A, Devoto P et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Dev Sci* 2005; 8:122-131.
20. Cantwell D. Psychiatric illness in families of hyperactive children, *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27:414-423.
21. Morrison JL, Stewart M. Bilateral inheritance as evidence of polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Disease* 1974; 158:226-228.
22. Asherson P. IMAGE Consortium. Attention-deficit hyperactivity disorder in the post-genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl.1):150-170.
23. Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2001; 10:299-316.
24. Faraone SV, Tsuang MT. Methods in psychiatric genetics. In *Textbook in Psychiatric Epidemiology* (Eds M Tohen, MT Tsuang, GEP Zahner):81-134. New York, Wiley, 1995.
25. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In *Neurobiology of Mental Illness*, 2nd ed. (Eds DS Charney, EJ Nestler):979-999. Oxford University Press, New York, 2004.
26. Aydın H, Diler RS, Yurdagül E, Uğuz Ş, Şeydaoğlu G. DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2006; 9:70-74.
27. Güçlü O, Erkıran M. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yüklülük. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7:32-41.
28. Reeves JC, Werry JS, Elkind GS, Zametkin A. Attention deficit, conduct, oppositional, and anxiety disorders in children: II. Clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26:144-155.
29. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention deficit/ hyperactivity disorder: the search for endophenotypes, *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:617-628.
30. Safer DJ. A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet* 1973; 3:175-186.
31. Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel R, Blackman A. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:379-380.
32. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* 2000; 18:1-16.
33. Biederman J, Faraone Sv, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:526-533.
34. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49:728-738.

35. Faraone SV, Biederman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K, Moore C et al. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder: evidence for single gene transmission. *Psychiatr Genet* 1992; 2:257-275.
36. Faraone SV, Biederman J, Mick E, Williamson S, Wilens T, Spencer T et al. Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1077-1083.
37. Lahey B, Piacentini J, McBurnett M, Stone P, Hartdagen S, Hynd G. Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:163-170.
38. Faraone SV, Biederman J. Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:533-541.
39. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biol Psychiatry* 2000; 48:21-29.
40. Doyle AE, Faraone SV, DuPre EP, Biederman J. Separating attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in girls: a familial risk analysis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1666-1672.
41. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Steingard R, Tsuang MT. Familial association between attention deficit disorder and anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148:251-256.
42. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Attention deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder in girls: further evidence for a familial subtype? *J Affect Disord* 2001; 64:19-26.
43. Wozniak J, Biederman J, Mundy E, Mennin D, Faraone SV. A pilot family study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1577-1583.
44. Rutter M, Korn S, Birch HG. Genetic and environmental factors in the development of "primary reaction patterns". *Br J Soc Clin Psychol* 1963; 2:162-173.
45. Willerman L. Activity level and hyperactivity in twins. *Child Dev* 1973; 44:286-293.
46. Torgensen AM, Kringlen E. Genetic aspects of temperamental differences in infants. *J Am Acad Child Psychiatry* 1978; 17:433-444.
47. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity II: The aetiological role of genes, family relationship and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30:691-709.
48. Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson LA. A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36:775-785.
49. Asherson PJ, Curan S. Approaches to gene mapping in complex disorders and their application in child psychiatry and psychology. *Br J Psychiatry* 2001; 179:122-128.
50. Stevenson J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet* 1992; 22:337-344.
51. Gilger JW, Pennington BF, DeFries C. A twin study of the etiology of comorbidity: attention deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:343-348.

52. Sherman D, Iacono W, McGue M. Attention deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:745-753.
53. Hudziak JJ, Rudiger LP, Neale MC, Heath AC, Todd RD. A twin study of inattentive , aggressive, and anxious/ depressed behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:469-476.
54. Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM. Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behav Genet* 1998; 28:83-99.
55. Rhee SH, Waldman ID, Hay DA, Levy F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 1999; 108:24-41.
56. Morrison JL, Stewart M. The psychiatric status of legal families of adopted hyperactives. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:888-891.
57. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1432-1437.
58. Alberts-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry* 1986; 56:413-423.
59. Omenn G.S. Genetic issues in the syndrome of minimal brain dysfunctions. *Sem Psychiatry* 1973; 5:5-17.
60. Deutsch CK, Matthyse S, Swanson JM, Farkas LG. Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:189-194.
61. Eaves L, Silberg J, Hewitt J, Meyer J, Rutter M, Simonoff E et al. Genes, personality and psychopathology: a latent class analysis of liability to symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in twins. In *Nature, Nurture and Psychology* (Eds R Plomin, G McLearn):285-306. Washington D.C., American Psychological Association, 1993.
62. Hess EJ, Rogan PK, Domoto M, Tinker DE, Ladda RL, Ramer JC. Absence of linkage of apparently single gene mediated ADHD with the human syntenic region of the Mouse mutant coloboma. *Am J Med Genet* 1995; 60:573-579.
63. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1313-1323.
64. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1183-1196.
65. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 2002; 71:959-963.

66. Hauser P, Zemetkin A, Martinez P, Vitiello B, Matochik J, Mixson A et al. Attention deficit - hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997-1001.
67. Weiss RE, Stein MA, Duck SC, Chyna B, Phillips W, O'Brien T et al. Low intelligence but not attention deficit hyperactivity disorder is associated with resistance to thyroid hormone caused by mutation R316H in the thyroid hormone receptor B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1525-1528.
68. Bereket A, Turan S, Karaman MG, Haklar G, Ozbay F, Yazgan MY. Height, weight, IGF-I, IGFBP-3 and thyroid functions in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of methylphenidate treatment. *Horm Res* 2005; 63:159-164.
69. Bayraktaroglu T, Noel J, Alagol F, Colak N, Mukaddes NM, Refetoff S. Thyroid hormone receptor beta gene mutation (P453A) in a family producing resistance to thyroid hormone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:34-37.
70. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 1978; 92:179-187.
71. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:951-958.
72. Schneider JS, Roeltgen DP. Delayed matching-to-sample, object retrieval, and discrimination reversal deficits in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Brain Res* 1993; 615:351-354.
73. Schneider JS, Sun ZQ, Roeltgen DP. Effects of dopamine agonists on delayed response performance in chronic low-dose MPTP-treated monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48:235-240.
74. Russell VA, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1995; 676:343-351.
75. Russell VA. The nucleus-accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:133-136.
76. De Villiers AS, Russell VA, Sagvolden T, Searson A, Jaffer A, Taljaard JJ. Alpha 2-adrenoreceptor mediated inhibition of [3H] dopamine release from nucleus accumbens slices and monoamine levels in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurochem Res* 1995; 20:427-433.
77. Papa M, Berger DF, Sagvolden T, Sergeant JA, Sadile AG. A quantitative cytochrome oxidase mapping study, cross-regional and neurobehavioral correlations in the anterior forebrain of an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998; 94:197-211.
78. King JA, Barkley RA, Delville Y, Ferris CF. Early androgen treatment decreases cognitive function and catecholamine innervation in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 2000; 107:35-43.

79. Carey MP, Diewald LM, Esposito JF, Pellicano MP, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, et al. Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 1998; 94:173-185.
80. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350:610-614.
81. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: one decade of research, *Eur J Pharmacol* 2000; 405:303-327.
82. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:309-314.
83. Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus, *Am J Hum Genet* 2004; 74:931-944.
84. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12:78-80.
85. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder, *Mol Psychiatry* 1996; 1:121-124.
86. Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genet* 2002; 114:643-648.
87. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1052-1057.
88. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997; 36:381-393.
89. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65:1157-1165.
90. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK et al., Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:309-314.
91. Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 931-944.
92. Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993; 2:767-773.
93. Grady DL, Chi HC, Ding YC, Smith M, Wang E, Schuck S et al. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder, *Mol Psychiatry* 2003; 8:536-545.

94. Lanau F, Zenner M, Civelli O, Hartman D. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem* 1997; 68:804-812.
95. Paterson AD, Sunohara GA, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene: novelty or nonsense? *Neuropsychopharmacol* 1999; 21:3-16.
96. Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G et al. Mice lacking D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 1997; 90:991-1001.
97. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. Dopamine D-receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 1999; 19:9550-9556.
98. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*. 2000; 5:396-404.
99. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56:993-998.
100. Curran S, Mill J, Sham P, Rijdsdijk F, Marusic K, Taylor E et al. QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. *Am J Med Genet* 2001; 105:387-393.
101. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1313-1323.
102. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2002; 12:207-215.
103. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacol* 2000; 22:133-139.
104. Greenwood TA, Kelsoe JR. Promoter and intronic variants affect the transcriptional regulation of the human dopamine transporter gene. *Genomics* 2003; 82:511-520.
105. Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25 and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133:68-73.
106. Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G et al. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:333-339.
107. Langley K, Turic D, Peirce TR, Mills S, van den Bree MB, Owen MJ et al. No support for association between the dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 5:7-10.

108. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter, *Nature* 1996; 379:606-612.
109. Gainetdinov RR, Jones SR, Fumagalli F, Wightman RM, Caron MG. Re-evaluation of the dopamine transporter in dopamine system homeostasis. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26:148-153.
110. Zhuang X, Oosting RS, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG et al. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:1982-1987.
111. Jaber M, Dumartin B, Sagne C, Haycock JW, Roubert C, Giros B et al. Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci* 1999; 11:3499-3511.
112. Jones SR, Gainetdinov RR, Hu XT, Cooper DC, Wightman RM, Wight FJ et al. Loss of autoreceptor functions in mice lacking the dopamine transporter. *Nat Neurosci* 1999; 2:649-655.
113. Bezdard E, Gross CE, Fournier MC, Dovero S, Bloch B, Jaber M. Absence of MPTP-induced neuronal death in mice lacking the dopamine transporter. *Exp Neurol* 1999; 155: 268-273.
114. Gainetdinov RR, Fumagalli F, Jones SR, Caron MG. Dopamine transporter is required for in vivo MPTP neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *J Neurochem* 1997; 69:1322-1325.
115. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354:2132-2133.
116. Krause K, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285:107-110.
117. Van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Baldwin RM et al. Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 309-312
118. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*. 2001; 6:425-428.
119. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4:192-196.
120. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004; 74:348-356.
121. Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhage F, Nothen M, Greenwood T et al. Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry* 2003; 8:299-308.

122. Weinschenk RL, Adham N, Macchi M, Olsen MA, Branchek TA, Hartig PR. Molecular cloning and characterization of a high affinity dopamine receptor (D1 beta) and its pseudogene. *J Biol Chem* 1991; 266:22427-22435.
123. Vanyukov MM, Moss HB, Kaplan BB, Kirillova GP, Tarter RE. Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene a preliminary study. *Am J Med Genet* 2000; 96:654-658.
124. Fossella J, Sommer T, Fan J, Wu Y, Swanson JM, Pfaff DW et al. Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci* 2002; 4:14.
125. Joobar R, Gauthier J, Lal S, Bloom D, Lalonde P, Rouleau G et al. Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:662-663
126. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I et al. Haplotype relative risk study of catechol-o-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 88:497-502.
127. Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and ADHD in an Irish sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000; 96:282-284.
128. Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ. No association between low and high activity catecholamine-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet* 2000; 96:285-288.
129. Barr CL, Wigg K, Malone M, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. Linkage study of catecholamine-O-methyltransferase and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1999; 88:710-713.
130. Jiang S, Xin R, Wu X, Lin S, Qian Y, Ren D et al. Association between attention deficit disorder and the DSX7 locus. *Am J Med Genet* 2000; 96:289-292.
131. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, MacMurray J. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet* 1999; 55:160-172
132. Comings DE, Gade R, Muhleman D, Sverd J. No association of a tyrosine hydroxylase gene tetranucleotide repeat polymorphism in autism, Tourette syndrome, or ADHD. *Biol Psychiatry* 1995; 37:484-486.
133. Xu C, Ozbay F, Wigg K, Shulman R, Tahir E, Yazgan Y et al. Evaluation of the genes for the adrenergic receptors alpha 2A and alpha 1C and Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 119B(1):54-59.
134. Ozbay F, Wigg KG, Turanlı ET, Asherson P, Yazgan Y, Sandor P et al. Analysis of the dopamine beta hydroxylase gene in Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141B(6):673-677.
135. Wilson MC. Coloboma Mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:51-57.

136. Hess EJ, Collins KA, Wilson, M.C. Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25 in behavioral regulation. *J Neurosci* 1996; 16:3104-3111.
137. Raber J, Mehta PP, Kreifeldt M, Parsons LH, Weiss F, Bloom FE et al. Coloboma hyperactive mutant mice exhibit regional and transmitter-specific deficits in neurotransmission. *J Neurochem* 1997; 68:176-186.
138. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5:405-409.
139. Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 30-UTR VNTR: evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet* 2002; 114:975-979.
140. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2002; 7:913-917.
141. Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8:309-315.
142. Mill J, Richards S, Knight J, Curran S, Taylor E, Asherson P. Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol Psychiatry* 2004; 9:801-810.
143. Montecucco C, Schiavo G, Pantano S. SNARE complexes and neuroexocytosis: how many, how close? *Trends Biochem Sci* 2005; 30:367-372.
144. Jones MD, Hess EJ. Norepinephrine regulates locomotor hyperactivity in the mouse mutant coloboma. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75:209-216.
145. Oner O, Akin A, Herken H, Erdal ME, Ciftçi K, Ay ME et al. Association among SNAP-25 gene Ddel and MnlI polymorphisms and hemodynamic changes during methylphenidate use: a functional near-infrared spectroscopy study. *J Atten Disord*. 2010; doi: 10.1177/1087054710374597.
146. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283: 397-401.
147. Puumala T, Sirvio J. Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience* 1998; 83:489-499.
148. Brunner D, Buhot MC, Hen R, Hofer M. Anxiety, motor activation, and maternal-infant interactions in 5HT1B knockout mice. *Behav Neurosci* 1999; 113:587-601.
149. Callaway CW, Rempel N, Peng RY, Geyer MA. Serotonin 5-HT1-like receptors mediate hyperactivity in rats induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neuropsychopharmacol* 1992; 7:113-127.
150. Rempel NI, Callaway CW, Geyer MA. Serotonin receptor 1B activation mimics behavioral effects of presynaptic serotonin release. *Neuropsychopharmacol* 1993; 8:201-211.

151. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531.
152. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z et al., Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 908-912.
153. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphisms in hyperkinetic disorder—predictors of clinical response to treatment with methylphenidate?, *Neurosci Lett.* 2001; 313:45-48.
154. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105:91-95.
155. Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:176-181.
156. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. 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* 2003; 47:17-20.
157. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C et al. A genome wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1268-1279.
158. Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ et al. 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* 2003; 72:1251-1260.
159. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22 and 17p11. *Am J Hum Genet* 2004; 75:998-1014.
160. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J et al. International consensus statement on attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14:11-28.
161. Thapar A, O'Donovan M, Michael MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005; 14:275-282.
162. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:728-737.
163. Tired L. Gene–environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:457-463.

164. Rutter M, Silberg J. Gene–environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu Rev Psychol* 2002; 53:463-490.
165. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297:851-854.
166. Pennington BF, Chhabildas N. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In *Behavioral Neurology and Neuropsychology* (Eds TE Feinberg, MJ Farah):831-842. New York, McGraw-Hill, 2003.

---

**Yazışma Adresi/Correspondence:** A. Evren Tufan, Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Elazığ, Turkey. E-mail: tevrenus@yahoo.com