

# Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları *Candidate Gene Studies of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

Esra Güney<sup>1</sup>, Mehmet Fatih Ceylan<sup>2</sup>, Elvan İşeri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Çorum Devlet Hastanesi, Çorum

<sup>2</sup> Uzm.Dr., Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>3</sup> Prof. Dr., Gazi Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Ankara

---

## ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuklarda %5-10 oranında görülen yaygın bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Bu hastalık dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin bileşimi olarak tanımlanmıştır. İkiz çalışmalarında DEHB'nin yüksek derecede kalıtılabilirliğinin kanıtlanmış, yapılan moleküler genetik çalışmalarda da DEHB'de karmaşık bir genetik yapı olduğu tespit edilmiştir. Moleküler genetik çalışmalar, bu kompleks hastalığın etyolojisinde dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonadaki sorunlardan kaynaklandığını göstermektedir. Bu çalışmada DEHB'nin moleküler genetiği ile ilgili en son bulgular kapsamlı olarak gözden geçirilmiştir.

*Anahtar Sözcükler: DEHB, genetik, aday gen çalışmaları, etyoloji*

## ABSTRACT

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common psychiatric condition that affects approximately 5-10% of children worldwide. This disorder is defined by a combination of symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity. Although twin studies demonstrate that ADHD is a highly heritable condition, molecular genetic studies suggest that the genetic architecture of ADHD is complex. Molecular genetic studies support the thesis that dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic neurotransmission pathways account for the etiology of this complex disease. This article reviews the latest findings on the molecular genetics of ADHD.

*Keywords: ADHD, genetics, candidate gene studies, etiology*

**D**ikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağının en sık tanı konulan psikiyatrik hastalığıdır. Bozukluğun dünya çapında sıklığı yaklaşık olarak çocuklarda %5-10 ve yetişkinlerde %4.4 kadardır.[1-3] Erkeklerde sıklığı kızlardan fazla olup, erkek/kız oranı 3/1 ile 5/1 arasında bildirilmektedir.[2]

DEHB etyolojisinde genetik dahil birçok faktörün rol oynadığı multifaktöriyel bir bozukluktur. DEHB'nin etyolojisini belirlemeye yönelik araştırmalar genetik, nörokimyasal, beyin görüntüleme ve çevresel nedenlere odaklanmıştır.[3] DEHB'nun patofizyolojisiyle en çok ilişkilendirilen nörotransmitterler dopamin, noradrenalin ve serotoninidir. Dopaminerjik reseptör fonksiyonunu veya sinaptik dopamin düzeyini etkileyecek genetik değişiklikler prefrontal kortikal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilir. Dopaminde olduğu gibi noradrenalinin ılımlı düzeyleri uygun prefrontal kortikal fonksiyonlar için kritiktir. Noradrenalin özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri aracılığıyla işleyen bellek, dikkatin düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ve plan yapmayı içeren birçok prefrontal kortikal fonksiyonları düzenler.[4] Serotoninin DEHB'deki rolünün ise diğer nörotransmitterlerle etkileşim olduğu düşünülmektedir.[4] Prefrontal glutamaterjik nöronlar ortabeyinde dopamin ve serotoninini içeren nörotransmitterlerin salınımını düzenler. DEHB'de glutamaterjik sistemin anormal olduğunu gösteren kanıtlar da giderek artmaktadır.[5]

Anatomik ve fonksiyonel açıdan bakıldığında, dikkat sistemiyle ilgili iki nöronal döngüden söz edilir. Ön dikkat döngüsü dopaminerjiktir ve prefrontal sistem ve subkortikal bağlantılarını içerir; arka dikkat döngüsü primer olarak noradrenerjiktir ve seçici dikkatin düzenlenmesinden sorumludur.[6]

DEHB klasik mendelyen kalıtım örüntüsünü izlemeyen karmaşık genetik bir bozukluktur. Farklı çevresel faktörlere ek olarak, küçük etkiye sahip birçok genin bozukluğa olan genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu yolla, bir bireyde DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğuna, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir.[7]

Farklı birçok aile çalışmasında, etkilenmiş çocukların ebeveplerinde DEHB riskinin genel topluma oranla 2-8 kat artmış olduğu şeklinde tutarlı sonuçlar elde edilmiştir.[8] Fakat aile çalışmalarından elde edilen kanıtların, ailesel geçişin çevresel faktörlerden etkilenme olasılığını dışlayamaması nedeniyle, genetik faktörlerin gerçek etkisini belirlemede ikiz ve evlatlık çalışmaları önem taşımaktadır. İkiz çiftler arasındaki eş hastalanma oranı (konkordans),

kalıtılabilirliğin ölçümünü ve böylece fenotipin ne kadarının genetik faktörlerden etkilendiğini değerlendirmeyi sağlar.[7] Tek yumurta ikizleri genlerinin %100'ünü paylaşırken, çift yumurta ikizleri genlerinin %50'sini paylaşır. Eş ikizlerin DEHB belirtileri için eş hastalanma oranının kardeş ikizlerden (çift yumurta) daha fazla olması kalıtılabilirliğin hesaplanmasında kullanılabilir. Genel olarak ikiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinde DEHB için eş hastalanma oranının çift yumurta ikizlerinden çok daha yüksek olduğunu göstermiştir. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için eş hastalanma oranı %59- 92 iken, çift yumurta ikizlerinde %29-42'dir.[4] Çeşitli ikiz çalışmalarında, DEHB'nin ortalama kalıtılabilirliği (heritability) %76 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar DEHB'nin kalıtımı en yüksek psikiyatrik bozukluklar arasında olduğunu göstermektedir.[9]

Günümüzde DEHB ile ilişkili yayınlanmış moleküler genetik çalışmaların birçoğu fonksiyonel aday gen yaklaşımı kullanılarak yapılmıştır.[10] Aday genlerin seçimi çoğunlukla dopaminerjik ve daha az oranda da serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genlere odaklanmıştır. Çünkü nörobiyolojik çalışmalarda bu nörotransmitterlerin DEHB patofizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu yazıda DEHB'nin aday genleri hakkında yürütülmüş olan moleküler genetik araştırmaların sonuçlarının mümkün olduğunca ayrıntılı değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## Dopamin Reseptör Genleri

İki genel dopaminerjik reseptör sınıfı vardır: dopamin 1 ve dopamin 5 reseptörleri uyarıcı sinyalleri iletirken, dopamin 2-4 reseptörleri inhibitördür. Bu 5 farklı dopamin genine ek olarak, bireysel reseptörler farklı toplum ya da bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Bu farklılıklar nükleotid dizilerindeki farklılıklara dayanır. Dizilerdeki bu değişiklikler polimorfizm olarak adlandırılır. Polimorfizmler tek bir baz değişikliği, delesyon veya insersiyon, ya da baz çiftinin (bç) belirli bir dizisinin çoklu tekrarı şeklinde olabilir.[10,11]

### *Dopamin Reseptör 2 (DRD2) Geni*

DRD2 geni daha çok alkolizmde incelenmiş, DEHB'de ise daha az çalışılmıştır.[10] Comings ve arkadaşları tarafından DRD2 geninin TaqIA1 alleliyle DEHB arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir.[11] Ardından yapılan çalışmalarda ise bu bulgular desteklenmemiştir.[12] Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların örneklemlerdeki farklılığa bağlı olduğu düşünülmüştür. Çünkü pozisi-

tif sonuç elde edilen çalışmalarda, DEHB'ye eş zamanlı Tourette bozukluğu olan hasta grubu da çalışmada kapsanmıştır.[11]

### ***Dopamin Reseptör 3 (DRD3) Geni***

DRD3 geni şizofreni, duygudurum bozuklukları, madde bağımlılığı, alkolizm, bipolar bozukluk ve DEHB gibi birçok psikiyatrik bozuklukta incelenmiştir.[13] DEHB ile ilişkisine dair en önemli kanıtlar kemirgen modellerinden elde edilmiştir. DRD3 gen işlevi engellenmiş (knockout) fare yeni ve alışılmamış bir çevrede değerlendirildiğinde hareketinin artmış olduğu gözlenmiştir.[14] DRD3 geniyle ilgili, Ser9Gly ekson 1 polimorfizminin ve MspI polimorfizminin incelendiği çalışmaların büyük çoğunluğunda anlamlı ilişki gösterilmemiştir.[15,16]

### ***Dopamin Reseptör 4 (DRD4) Geni***

Dopaminerjik sistemde yaygın olarak incelenmiş DRD4 geni kromozom 11p15.5 yerleşimlidir.[17] Hem noradenalin hemde dopamin dopamin D4 reseptörünün potent agonistleridir. DRD4 geninde araştırılan temel polimorfizm ekson 3 bölgesinde yerleşimli 48 bç'lik "değişken sayıda ardışık tekrarlar" (variable number of tandem repeats =VNTR) polimorfizmidir. Çünkü in-vitro çalışmalarda 48 bç tekrar polimorfizminin 7 tekrar allelinin dopamine körelmiş yanıtı yol açtığı gösterilmiş, ardından araştırmalar DRD4 geninin 3. ekzonundaki bu VNTR polimorfizmine odaklanmıştır.[18]

48 bç'lik tekrar ünitesinden oluşan bir VNTR polimorfizminde tekrarların sayısı 2 ile 11 arasında değişebilir, en sık 2, 4 ya da 7 tekrarlı olabilir.[18] Farklı toplumlar arasında 2, 4 ve 7 tekrar allelleri en yaygın varyantlardır. Bu primer varyantlar 2 tekrar, 4 tekrar ve 7 tekrar allelleri olarak tanımlanırlar ve reseptörün G proteinlerine bağlanan bölgesi olan 3. hücre içi halkasında kişiler arası yapısal farklılıklara yol açarlar. DRD4 7 tekrar reseptörü adenil siklaz bağlaması yönünden 4 tekrar ve 2 tekrar reseptörlerinden 2-3 kat daha düşük potense sahiptir.[19]

DRD4 geninin allel sıklığı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika'da ve Avrupa'da ve ülkemizde yürütülen çeşitli çalışmalarda DEHB'li çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde allel sıklığı değişmekle birlikte en yaygın allelin 4 tekrar alleli olduğu; en yaygın ikinci allelin ise 7 tekrar alleli olduğu gösterilmiştir.[20,21] 7 tekrar alleli sıklığının asya toplumunda daha düşük olduğu bildirilmektedir.[22] Çin'de yapılan bir çalışmada DEHB tanılı çocukların hiçbirinde 7 tekrar alleli saptanmamış, buna karşın 4 ya da 2 tekrar alleli sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur.[23] 7 tekrar allelinin atasal

kökeninin 4 tekrar varyantı olduğu, 2 tekrar allelinin ise 7 tekrar/4 tekrar birleşiminden türemiş olabileceği iddia edilmektedir.[24] 2 ve 7 tekrar allellerinin 4 tekrar alleliyle karşılaştırıldığında idealin altında DA sinyaline yol açtığı düşünülmektedir.[24]

DEHB'nin çocukluktan ergenlik ve erken erişkinlik dönemine dek devam eden seyrinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. DEHB tanısına davranış sorunlarının eşlik ettiği durumların daha şiddetli klinik formu yansıttığı ve daha kötü sonlanıma yol açtığı belirtilmektedir.[25] DRD4 7 tekrar allelinin daha şiddetli klinik belirtilerle, davranış bozukluğu/karşıt gelme bozukluğu ek tanılarının varlığıyla ve aile öyküsüyle ilişkili olduğunu bildiren çalışma sonuçları bulunmaktadır.[25] 6-12 yaş aralığındaki DEHB'li çocukların ergenlik döneminde tekrar değerlendirildiği 5 yıllık bir izlem çalışmasında 7 tekrar allelini taşıyan hastalarda klinik sonlanımın daha kötü olduğu ve 7 tekrar alleli ile süregen DEHB arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir.[26]

4 tekrar alleli ile ilgili yapılan vaka-kontrol çalışmalarında bu allelin DEHB olgularında sağlıklı kontrollerden daha düşük sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir.[27] Ayrıca 4 tekrar alleli için homozigot olan bireylerin tedaviye de daha iyi yanıt verdikleri bildirilmektedir.[28]

Çeşitli çalışmalarda 7 tekrar alleli, yenilik arama davranışı ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.[29] Mill ve arkadaşları tarafından yapılan bir takip çalışmasında ise DRD4 7 tekrar allelini taşıyan ve DAT1 10/10 genotipine sahip çocukların genetik risk taşımayan DEHB'li çocuklardan daha düşük IQ puanlarına sahip oldukları ve erişkin dönemdeki olumsuz sonlanımın bu hastalarda saptanan entelektüel işlevlerdeki bu farklılıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[30]

### ***Dopamin Reseptör 5 (DRD5) Geni***

Kromozom 4p 16.3 yerleşimli DRD5 geninin 148 bç alleli, DEHB riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda 148 bç alleli ve DEHB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.[31,32] Fakat çalışmaların bazılarında bu ilişki desteklenmemiştir.[15] Son zamanlarda yapılan bir meta-analizin sonuçlarına göre, 148 bç alleli DEHB için artmış risk ile ilişkilidir ve bulunan heterojen sonuçlar olasılıkla tanısal ölçütlerdeki farklılıklara bağlıdır. 136 bç alleli ise koruyucu etkiye sahiptir.[27]

## Dopamin Taşıyıcı Protein (DAT)

Dopamin taşıyıcısı (DAT) proteinini kodlayan DAT1 geni, sinaptik aralığa salınmış dopaminin presinaptik terminale geri alınımı düzenler. DAT1 geni kromozom 5p 15.3 üzerinde yer almaktadır. DAT 1 geninin 10 tekrar alleli geri alım sürecinde anormal etkili dopamin taşınımı ile ilişkili olabilir. Bu durum mesokortikolimbik yolak ve nigrostriatal yolağın her ikisinde de aktivite azalmasına yol açabilir.[33]

DAT ve DEHB arasındaki ilişkinin saptandığı ilk çalışma Cook ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 480 bç'lik 10 tekrar alleli ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.[34] Ardından yapılan çalışmaların bir kısmında 480 bç (10T) alleli ile ilişki bağımsız olarak tekrarlanmıştır.[31,35] Fakat bazı araştırmalarda ilişkiyi destekleyen veriler bulunmamıştır.[36] Bu çalışmalarda elde edilen farklı bulguların istatistiksel farklılıklar, örneklemelerin yanlılığı, yöntemsel farklılıklar ve DEHB'nin heterojenitesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.[33]

DAT1 genindeki 10 tekrar allelinin belirtilerin şiddeti ve metilfenidat yanıtı ile ilişkisi de incelenmiştir. Winsberg ve Comings DEHB'li çocuklarda 9/10 genotipinin daha fazla dopamin taşıyıcısı bağlanmasıyla ve daha iyi metilfenidat yanıtıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.[37] Bellgrove ve arkadaşları tarafından DEHB'de 10/10 genotipinin, 9/10 genotipiyle karşılaştırıldığında daha fazla bilişsel bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[38] Barkley ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, önceki bulguların aksine, 9/10 genotipine sahip olanların daha fazla DEHB ve dışavurum belirtilerine sahip oldukları, ergenlik döneminde ebeveyn ilişkilerinin daha zayıf olduğu ve yüksek okulda sınıf sıralamasında daha geride oldukları saptanmıştır.[39]

## Dopamin Beta Hidroksilaz (DBH)

DBH, dopaminin noradrenaline dönüşümünü sağlayan temel enzimdir. Smith ve arkadaşları DBH geni TaqI polimorfizminin A1 allelinin DEHB belirtileriyle anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.[40] Bu vaka-kontrol çalışmalarına benzer şekilde, aile temelli çalışmalarda TaqI A2 allel ve DEHB arasında ilişki bildirilmiştir.[31,41] Barkley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TaqI A2 alleli homozigot olduğunda çocuklukta daha fazla hiperaktivite, ergenlik döneminde daha fazla davranış problemleri ve

ilişkilendirilmiştir. Bu allel için homozigot olan hiperaktif grupta ergenlik döneminde daha zayıf nöropsikolojik test skorları bulunmuştur.[39]

## Tirozin Hidroksilaz (TH) Geni

Tirozinin dihidroksifenilalanine (DOPA) dönüşümünü sağlayan tirozin hidroksilazın, dopamin sentezinde önemli bir enzim olması nedeniyle TH geninin DEHB ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.[15] TH genini inceleyen çalışmalarda DEHB ve intron 1'de tetranükleotit tekrarı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.[15,42]

## Serotonin Reseptör Genleri

### *Serotonin 2A Reseptörü (5-HT2A) Geni*

5-HT2A reseptör geni kromozom 13q 14-q21 yerleşimlidir. Merkezi serotonerjik aktivitedeki azalma, olumsuz duygusal durum, zayıf dürtü kontrolü, agresif davranışlar, alkol ve nikotin kullanımında artış ve yiyecek tüketiminde artış ile ilişkilendirilmiştir.[43] 5-HT2A reseptörü major depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, anoreksia nervosa ve şizofreni gibi yaygın pek çok psikiyatrik hastalık ile bağlantılıdır. DEHB'nin bileşenlerinden biri olan dürtüsellik özellikle serotonerjik sistem ile ilişkilendirilmektedir. Serotonerjik sistemin DEHB'deki rolü, şiddetli DEHB tanısı olan çocuklarda trombosit serotonin düzeylerinin düşük olduğunun gösterildiği çalışma sonuçlarıyla desteklenmiştir.[44]

Striatal 5-HT2A reseptörlerinin stimulanla uyarılan dopamin salınımı ve hiperaktiviteyi düzenlediği şeklindeki farmakolojik çalışmalardan elde edilen veriler, hiperaktivite davranışına aracılık eden serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerin etkileşim içinde olduğunu doğrulamaktadır.[45] Serotonin, dopaminerjik fonksiyonları düzenleyerek dolaylı yollardan DEHB ve diğer dürtüsel davranışları etkileyebilir. Bu düzenleyici etkinin doğası karmaşıktır. Hayvan modellerinde serotonerjik nöronların orta beyin bölgelerindeki dopaminerjik nöron gövdeleri üzerinde inhibitör etkilerinin olduğu; striatum, nükleus akumbens ve prefrontal kortekste dopamin projeksiyonları üzerinde hem eksitator hemde inhibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir.[46]

Serotonerjik agonistlerin striatuma verilmesi olasılıkla sinaptik dopaminde azalmaya yol açarak striatal nöronal ateşlemeyi baskılar. Bu durum nöronal projeksiyonlarda dopaminin sentez veya salınımında azalmayla sonuçlanabilir. Bu etkiye serotonerjik reseptör 5-HT2A'nın aracılık ettiği düşünülmektedir.

Bu veriler doğrultusunda 5-HT2A reseptörünün DEHB gelişimine katkısının olabileceği düşünülmüştür.[47]

DEHB'da 5-HT2A reseptörüne ilgi, seçici 5HT2A antagonistleri verilen farelerde hareketliliğin azaldığının gözlenmesiyle başlamıştır.[45] Serotonin reseptör düzeyini değerlendiren birçok boylamsal çalışmanın 5-HT2A reseptör fonksiyonunu yansıttığı düşünülmektedir. 5-HT2A promotor bölgesindeki -1438A>G polimorfizminin beyinde reseptörün ifade bulmasını etkileyen fonksiyonel bir polimorfizm olabileceği ileri sürülmüştür ancak negatif sonuçlar oraya çıkmıştır.[48] Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 5-HT2A geninin -1438A>G polimorfizmi farklı psikiyatrik hastalıklarla bağlantılı bulunmuşken, DEHB ile pozitif ilişkisi bildirilmemiştir.[49]

5-HT2A'da incelenen 2. polimorfizm 5-HT2A fonksiyonunu proteinde yapısal değişikliğe yol açarak değiştirebilecek olan H452Y polimorfizmidir. Quist ve arkadaşları tarafından yapılan aile temelli çalışmada bu polimorfizm ve DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, farklı çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir.[50,51] Fakat Hawi ve arkadaşlarının çalışmasında yalnızca İrlanda grubunda bu polimorfizmle anlamlı ilişki gözlenmiştir.[47]

Araştırılan diğer bir polimorfizm T102C polimorfizmidir. Bu polimorfizm reseptörün aminoasit bileşiminde değişikliğe yol açmamasına karşın, Li ve arkadaşları C allelinin DEHB ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.[52] Ancak ardından yapılan çalışmalarda bu bulgu tekrarlanmamıştır.[50,51] Bu çalışmalardan farklı olarak, Reuter ve arkadaşları T102C polimorfizmi ile Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özbildirim Ölçeği (Adult ADHD Self-report Scale) ile değerlendirilen hiperaktivite/dürtüsellik skoru arasında anlamlı ilişki bildirirken, aynı ilişki dikkat eksikliği skoru ile gösterilememiştir.[53] Yüksek hiperaktivite/dürtüsellik düzeylerinin TT genotipi taşıyıcılarında gözlenebileceği, C alleli taşıyıcılarında reseptör bağlanması azalırken, T alleli taşıyıcılarında arttığı bildirilmektedir.[54] Bu nedenle TT taşıyıcılarındaki artmış bağlama kapasitesinin, dürtü kontrolünde azalma ile ilişkili olan düşük serotonin düzeyine uyum nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür.[55]

### ***Serotonin 1B Reseptörü (5-HT1B) Geni***

Kromozom 6q13 yerleşimlidir.[17] 5-HT1B presinaptik serotonerjik nöronlarda yer alan ve serotoninin salınımını düzenleyen bir otoreseptördür. Reseptör aynı zamanda motor kontrolle ilişkili olduğu bilinen striatum, hipokampus, frontal korteks, medulla ve hipofiz bezi gibi alanlarda da ekspresye edilir.[47] Farmakolojik çalışmalar ve hayvan çalışmaları doğrultusunda



da 5-HT1B geninin hiperaktivite ve dürtüsellik ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmaların çoğunda 5-HT1B geninde G861C TNP ve DEHB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.[47,56]

## Serotonin Taşıyıcısı Geni (SERT)

Kromozom 17q11.2 yerleşimli SERT genini inceleyen çalışmaların büyük bir kısmı promotör bölgede 44 bç insersiyon/delesyon polimorfizmi üzerine odaklanmıştır. Çeşitli çalışmalarda promotör bölgede 44 bç insersiyon/delesyon polimorfizmi uzun alleli (5-HTTLPR) ve DEHB arasında ilişki bildirilmiştir.[57,58] Fakat diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir.[59] Genle ilgili diğer yaygın polimorfizmlerden biri; 9,10 veya 12 tekrar olmak üzere üç allelik forma sahip olan intron 2'de 17 bç'lik DSAT polimorfizmidir. Zoroğlu ve arkadaşları bu polimorfizmi incelemişler ve DEHB ile anlamlı ilişki saptamışlardır. Çalışmada 12/12 genotip predominansının DEHB örneklemeyle karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur.[58]

## Noradrenerjik Reseptör Genleri

### *Alfa 2A Noradrenerjik Reseptör Geni*

Noradrenerjik reseptörler 3 ana kategoriye ayrılır: alfa 1, alfa 2 ve beta. Alfa 2 adrenerjik reseptörler rahatsız edici durumlar karşısında bilişsel performans ve işleyen bellek performansı ile ilişkilidir ve üç alttıpten oluşur: alfa 2A, alfa 2B, alfa 2C. Klonidin ve guanfasinin etkilerini direk alfa 2A reseptörü üzerinde gösteren alfa 2A reseptör agonistleridirler. Çalışmalarda noradrenalinin postsinaptik alfa 2A adreno reseptörleri üzerindeki etkisiyle, prefrontal korteksin dikkat regülasyonu, işleyen bellek ve yanıt baskılanması gibi bilişsel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.[60]

Alfa 2A reseptör geni kromozom 10q24-26 yerleşimlidir.[61] Çeşitli çalışmalarda -1291 C>G tek nükleotit polimorfizmi (TNP) G allelinin DEHB için artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[61,62] Fakat aile temelli bir çalışmada -1291 C>G TNP'nin rolüne dair kanıt elde edilmemiştir.[63]

Park ve arkadaşları alfa 2A reseptör geninde farklı bir polimorfizmi incelemişler ve DEHB kombine alttıptinde ek olarak DraI polimorfizmi T allelinin yüksek risk ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.[64] Fakat Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu bulgular desteklenmemiştir.[65] Alfa adrenerjik reseptör geninin metilfenidat yanıtı ya da eş zamanlı okuma bozukluğu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma sonuçları da bulunmaktadır.[66,67]

### ***Alfa 2C Noradrenerjik Reseptör Geni***

Alfa 2C reseptör geni kromozom 4p16 yerleşimlidir.[68] Coming ve arkadaşları eş zamanlı Tourette sendromu olan hastalarda alfa 2C reseptör geninde en çok çalışılan dinükleotit tekrar polimorfizmi ve DEHB belirtileri arasında ilişki bildirmişlerdir.[69] Ardından yapılan çalışmalarda alfa 2C reseptör geni ve DEHB arasında ilişkiye dair kanıt sağlanmamıştır.[68,70] Bu genin olasılıkla DEHB fenotipine katkı sağladığı fakat major etkisi olan genlerden olmadığı düşünülmektedir.

### ***Alfa 1C Noradrenerjik Reseptör Geni***

Farelerde alfa 1 reseptör aktivasyonu dürtüselliği azaltır ve işleyen bellek ve dikkati artırır, ancak uzun-dönem bellek üzerinde küçük bir role sahiptir. Alfa 1 reseptöründe Cys 492Arg polimorfizmi (492.kodonda sistin /arjinin değişimini ile sonuçlan polimorfizm) araştırılmış fakat ilişki bulunamamıştır.[68]

### **Noradrenalin Taşıyıcısı Geni (NET)**

Noradrenalin taşıyıcısını bloke eden ilaçların DEHB'de etkili olması nedeniyle NET geni DEHB ile ilişkilendirilmiştir.[71] Comings ve arkadaşları Tourette sendromlu hasta gruplarında NET geninde bir tek nükleotit polimorfizminin DEHB belirtileriyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.[32]Ardından yapılan çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmamıştır.[71]

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

COMT dopamin, adrenalin ve noradrenalin sinaptik aralıkta inaktive ederek metabolizasyonlarında önemli bir rol oynar.[10] COMT geniyle ilgili en çok araştırılan val108met polimorfizmidir, val alleli yüksek enzim aktivitesine neden olurken, met alleli düşük aktiviteyle ilişkilidir.[72] Val alleliyle DEHB arasında pozitif ilişki bildiren çalışmalar bulunsa da, Manor ve arkadaşları birçok çalışmada negatif sonuç elde edilmiştir.[73,74] Bu polimorfizm aynı zamanda bilişsel performanstaki değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir.[10]

### **Monoamino Oksidaz A (MAO-A) Geni**

MAO-A enzimi santral sinir sisteminde NE, DA ve serotonin düzeylerini düzenler. MAO-A geni de DEHB ile ilişkilendirilmiştir.[75] MAO-A erkeklerde dürtüselliğe ilişkilendirilmiştir.[76]

## Tiroid Reseptör $\beta$ Geni

Bedende tiroid hormonuna genel bir direnç geliştiren 3. kromozomda yer alan tiroid reseptör  $\beta$  genindeki bir mutasyon DEHB ile ilişkilendirilmiştir.[77] Ardından yapılan bir çalışmada tiroid hormon düzeylerinin hiperaktivite/dürtüsellik düzeyleri ile ilişkili iken, dikkat eksikliği ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.[78] Ancak DEHB olan büyük grupların taranması sonucu mutant reseptör oranı önemsiz (1/2500'den az) bulunmuştur.[79]

## Diğer Aday Genler

Synaptosomal-associated protein of 25 kDa (SNAP-25), nikotinik asetil kolin reseptör alfa 4 (CHRNA4), glutamat (NMDA) reseptör, beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve reseptörü (NGFR), nörotrofin 3 ve 4/5 (NTF3 ve NTF4/5), siliar nörotropik faktör (CNTF), glial kaynaklı nörotropik faktör (GDNF) nörotransmisyon ve nöroplastisitede görev alan diğer aday genlerdir. Bunlardan özellikle SNAP-25 proteini ve onu kodlayan SNAP-25 geni ile DEHB arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur.[3,80] SNAP-25 sitozolik membran yüzeyine bağlı membran proteini. Presinaptik sinir uçlarına yerleşen bu protein nörotransmisyonu etkileyebilmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda oksidatif metabolizmanında genetiği ilgi çekici veriler mevcuttur. Özellikle nitrik oksit sentetaz 1 (NOS-1) bu konuda ilgi çekicidir. İtalya'da yapılan bir çalışmada NOS-1 inhibitörleri verilen hiperaktif model farelerde hareketliliğin azaldığı bulunmuş.[81] Reif ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DEHB'li hastalarda anormal NOS-1 varyantı tespit edilmiştir.[82] Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DEHB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nitrik oksit (NO) seviyesi yüksek bulunmuştur.[83] Aynı çalışmada aile hikayesinde DEHB'li bireylerin çok olduğu hasta grubuyla ailesinde DEHB hikayesi negatif olan grupla karşılaştırıldığında anlamlılığa yakın olarak (NO) seviyesinin yükselmiş olduğu bulundu. Yine aynı çalışmada ailede genetik yük arttıkça, bir antioksidan olan özellikle membran koruyucu etkisi belirgin olan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) seviyesinin düştüğü bulunmuştur.[83]

## Sonuç

Genetik faktörlerin DEHB etyolojisinde çok önemli bir rolü olmasına karşın klasik bir genetik aktarımdan ziyade, multifaktöriyel bir kalıtıma sahiptir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda çeşitli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birincisi ça-

lişmalarda elde edilen farklı sonuçlar örneklemdeki farklılığa bağlı olabilir. İkincisi DEHB ile ilişkili yayınlanmış moleküler genetik çalışmaların birçoğu fonksiyonel aday gen yaklaşımı kullanılarak yapılmıştır. Üçüncü olarak DEHB'nin farklı genetik yapılarının, klinik sonlanıma etkisini araştıran az sayıda takip çalışması mevcuttur.

DEHB dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileriyle karakterize olsa bile en azından fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluktur. DEHB spektrumunda sadece dikkat eksikliğinin ağırlıkta olduğu olgular olduğu gibi; hiperaktivite-dürtüsellüğün ağırlıkta olduğu olgular da bulunmaktadır. Bu nedenle klinik olarak heterojen olan farklı olguların olasılıkla etyolojik olarak da heterojeniteye sahip olduğu ve tüm bu değişkenlerin bozukluğun sonlanımı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir.[6] DEHB ile ilgili yapılan çalışmalarda incelenen genlerden en çok üzerinde durulan ve olumlu bulguların elde edildiği genler DRD4, DRD5, DAT1 ve SNAP-25 genleridir. DEHB'de anksiyete bozukluklarının sık görülmesi ve serotoninin dolaylı yollardan dopamin fonksiyonunu etkilemesi nedeniyle son zamanlarda yapılan çalışmalarda 5-HT2A, 5-HT1B, 5HTT üzerinde de durulmaya başlanmıştır.[45] Son zamanlarda NOS-1 başta olmak üzere DEHB'nin oksidatif genetiği ile ilgili çalışmalar da umut vadedicidir. Sonuç olarak DEHB'ye orta derecede etkili pek çok genin etkileşimi neden oluyor denebilir.

İleride yapılacak çalışmalarda hastalığın klinik özellikleri ve tedavi yanıtıyla etyolojik faktörler arasındaki olası ilişkilerin araştırılması önemli gözükmektedir. Diğer taraftan DEHB başta Tourette bozukluğu, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve karşıt olma karşıt gelme bozuklukları olmak üzere sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla birliktelik göstermektedir. Farklı eşanlı durumlardaki etyolojik araştırmalar, hem hastalığın nörobiyolojik kökenlerini anlamada hem de tedavi seçiminde önemli veriler sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9:541-555.
2. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163:716-723.
3. Akgün GM, Tufan E, Yurteri N, Erdogan A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011; 3:15-48.
4. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edition (Eds BJ Saddock, VA Saddock):2679-2692. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

5. Perlov E, Philipson A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B et al. Reduced cingulated glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 2007; 41:934-941.
6. Rohde LA, Halpern R. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal de Pediatria* 2004; 80:61-70.
7. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harreington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999; 174:105-111.
8. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev* 2000; 20:568-581.
9. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: I. Cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117B:102-113.
10. Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, Rapoport JL. Molecular genetic studies of ADHD:1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B:551-565.
11. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrami B, Tost D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266:1793-1800.
12. Rowe DC, den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH et al. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4:580-586.
13. Retz W, Rosler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm* 2003; 110:561-572.
14. Xu M, Koeltzow TE, Santiago GT, Moratalla R, Cooper DC, Hu XT et al. Dopamine D3 receptor mutant mice exhibit increased behavioral sensitivity to concurrent stimulation of D1 and D2 receptors. *Neuron* 1997; 19:837-848.
15. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attentiondeficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001; 105:464-470.
16. Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002; 130:91-95.
17. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Human Mol Genet* 2005; 14:275-282.
18. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992; 358:149-152.
19. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: One decade of research. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:303-327.

20. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D et al. Polymorphisms of the dopamine d4 receptor, clinical outcome and cortical structure in attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:921-931.
21. Sevinc E, Erdal ME, Sengul C, Cakaloz B, Ergundu TG, Herken H. Association of adult attention deficit hyperactivity disorder with dopamine transporter gene, dopamine D3 receptor, and dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20:196-203.
22. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The worldwide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet* 1996; 98:91-101.
23. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV. Family-based and case control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128B:84-89.
24. 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.
25. Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M et al. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet* 2002; 114:150-153.
26. Langley K, Fowler TA, Grady DL, Moyzis RK, Holmans PA, Van Den Bree MBM et al. Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18:26-32.
27. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006; 15:2276-2284.
28. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Scott K, Greenhill L et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1314-1322.
29. 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.
30. Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M et al. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:462-469.
31. 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.
32. Comings DE, Grade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: Multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; 57:178-196.

33. Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen YL. A meta analysis of association studied 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* 2007; 144B:541-550.
34. 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.
35. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997; 2:311-313.
36. Asherson P, Virdee V, Curran S, Ebersole L, Freeman B, Craig I et al. Association study of DSM IV attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and monoamine pathway genes. *Am J Med Genet* 1998; 81:549.
37. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1474-1477.
38. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirlye A, Gill M, Robertson IH. Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: Sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia* 2005; 43:1847-1857.
39. Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. 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* 2006; 141B:487-498.
40. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet* 2003; 119:77- 85.
41. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet* 2002; 114:154-158.
42. 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.
43. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH. Age related changes in the association between serotonin function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997; 41:682-689.
44. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:300-304.
45. O'Neill MF, Heron-Maxwell CL, Shaw G. 5-HT2 receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine and Mk-801 but not D1 agonist C-APB. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 63:237-243.

46. Kelland MD, Chiodo LA. Serotonergic modulation of midbrain dopamine systems. In *The Modulation of Dopaminergic Neurotransmission by Other Neurotransmitters* (Ed CR Ashby Jr.):87-112. Florida, CRC Press, 1996.
47. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A potential susceptibility locus at the 5-HT 1B receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatr* 2002; 7:718-725.
48. Guimaraes APM, Zeni C, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Rohde LA et al. Serotonin genes and attention deficit/hyperactivity disorder in a Brazilian sample: Preferential transmission of the HTR2A 452His allele to affected boys. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:69-73.
49. 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.
50. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000; 5:537-541.
51. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134:67-72.
52. Li J, Wang Y, Qian Q, Wang B, Zhou R. Association of 5-HT(2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82:1173-1176.
53. Reuter M, Kirsch P, Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *J Neural Transm* 2006; 113:929-938.
54. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1456-1458.
55. Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity and violence. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:31-41.
56. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8:98-102.
57. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6:235-238.
58. 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.



59. Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D et al. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003; 13:107-110.
60. Mao ZM, Li BM, Arnsten AF. Roles of adrenoceptor in prefrontal cortical cognitive functions. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 1999; 30:17-22.
61. Schmitz M, Denardin D, Silva TL, Pianca T, Roman T, Hutz MH et al. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1028-1033.
62. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 120:116-120.
63. Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL et al. Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am J Med Genet* 2001; 105:159 -162.
64. Park L, Nigg JT, Waldman ID, Nummy KA, Huang-Pollock C, Rappley M et al. Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol Psychiatry* 2005; 10:572-580.
65. Wang B, Wang Y, Zhou R, Li J, Qian Q, Yang L et al. Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B:130-134.
66. Stevenson J, Langley K, Pay H, Payton A, Worthington J, Ollier W et al. Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *J Child Psychol and Psychiatr* 2005; 46:1081-1088.
67. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Guimaraes AP, Roman T, Hutz MH et al. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:218-224.
68. Barr CL, Wigg K, Zai G, Roberts W, Malone M, Schachar R et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and the adrenergic receptors alpha 1C and alpha 2C. *Mol Psychiatry* 2001; 6:334-337.
69. Comings D, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, MacMurray J. Additive effect of three noradenergic genes (ADRA2A, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet* 1999; 55:160 -172.
70. De Luca V, Muglia P, Vincent JB, Lanktree M, Jain U, Kennedy JL. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B:65-67.
71. Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M et al. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114:255-259.

72. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6:243-250.
73. 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.
74. Manor I, Kotler M, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP et al. Failure to replicate an association between the catechol-Omethyltransferase polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort. *Am J Med Genet* 2000; 96:858-860.
75. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder:a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94:127-152.
76. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res* 2000; 95:9-23.
77. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997-1001.
78. Hauser P, Soler R, Brucker-Davis F, Weintraub BD. Thyroid hormones correlate with symptoms of hyperactivity but not inattention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22:107-114.
79. Weiss RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr* 1993; 123:539-545.
80. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Roser C, Nguyen TT et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* 2008; 115:1573-1585.
81. Aspide R, Fresiello A, de Filippis G, Gironi Carnevale UA, Sadile AG. Non-selective attention in a rat model of hyperactivity and attention deficit: subchronic methylphenydate and nitric oxide synthesis inhibitor treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:59-71.
82. Reif A, Jacob CP, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, et al. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:41-50.
83. Ceylan M, Sener S, Cavunt A, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:1491-1494.

---

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Mehmet Fatih Ceylan, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey. E-mail: mehmetfceylan@yahoo.com