

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA
KARBOKSİLESTERAZ 1, ALFA 2A ADRENERJİK
RESEPTÖR VE NORADRENALİN TAŞIYICI GEN
POLİMORFİZMLERİ VE KLİNİK YANSIMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatih Hilmi ÇETİN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yasemen Işık TANER**

**ANKARA
AĞUSTOS 2014**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA
KARBOKSİLESTERAZ 1, ALFA 2A ADRENERJİK
RESEPTÖR VE NORADRENALİN TAŞIYICI GEN
POLİMORFİZMLERİ VE KLİNİK YANSIMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatih Hilmi ÇETİN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yasemen Işık TANER**

Bu tez Türkiye Psikiyatri Derneği-Ankara Şube tarafından desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2014**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum, değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Yasemen IŞIK TANER'e,

Hekim kimliğime ve kişisel gelişimime büyük katkısı ve emeği olan değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şahnur ŞENER'e,

Yetişmemde büyük katkısı olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Elvan İŞERİ'ye,

Asistanlığımın son döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, heyecan ve yüksek motivasyonundan çok yararlandığım yeni hocam Yrd. Doç. Dr. Esra GÜNEY'e

Mesleki gelişimimde büyük katkıları olan değerli erişkin psikiyatrisi ve çocuk nörolojisi öğretim üyelerine,

Asistanlık süresince sıcak ve dostça bir çalışma ortamını paylaştığım değerli kıdemlim Uzm. Dr. Hande AYRALER TANER'e ve kıymetli doktor arkadaşlarım Yasemin TAŞ TORUN ile Hüseyin TUNCA'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli psikoloğumuz Esin Gökçe SARIPINAR'a,

Genetik analizleri yapan ve tezin yürütülmesinde büyük çaba harcayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Uzm. Bio. Hatice İlke ÖNEN'e,

Verilerin analizi konusunda yardım ve önerilerini eksik etmeyen Prof.Dr. S. Kenan KÖSE'ye

Hiçbir karşılık beklemeden çalışmamıza bilim adına gönüllü olarak katılan hastalarımıza,

Tez çalışmamda bana sabır ve anlayışla destek olan, benden yardımını, zamanını ve ilgisini hiçesirgemeyen sevgili eşim Dr. Feyza ÇETİN'e,

Tez sürecinde babası ile geçireceği zamandan büyük fedakârlıklar yapan kızım Berra'ma,

Son olarak, hayatım boyunca hep yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli anne ve babama,

Tüm içtenliğimle sonsuz TEŞEKKÜRLER...

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	FATİH HİLMİ ÇETİN
Baba Adı	İSMAİL
Doğum Yeri/Tarihi	09/05/1985 KÜTAHYA
Diploma Tarihi / Diploma No	06.11.2009 / 148932
Mezun Olduğu Fakülte	MERAM TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	ÇOCUK PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 3
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA KARBOKSİLESTERAZ 1, ALFA 2 ADRENERJİK RESEPTÖR VE NORADRENALİN TAŞIYICI GEN POLİMORFİZMLERİ VE KLİNİK YANSIMALARI

JÜRİ KARARI:

DOÇ. DR. YASEMEN IŞIK TANER DANIŞMANLIĞINDA DR. FATİH HİLMİ ÇETİN TARAFINDAN YAPILAN TEZ ÇALIŞMASI, 25.08.2014 TARİHİNDE GERÇEKLEŞTİRİLEN TEZ SAVUNMA SINAVI SONRASI YAPILAN DEĞERLENDİRME SONUCU JÜRİMİZ TARAFINDAN ÇOCUK PSİKIYATRİ ANABİLİM DALINDA TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK KABUL EDİLMİŞTİR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
DOÇ.DR. YASEMEN IŞIK TANER

ÜYE

Prof. Dr. Abdullah EKMEKÇİ

ÜYE

DOÇ. DR. PINAR YURTBAŞI

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ADRA2A	: Adrenerjik Alfa 2A Reseptörü
ASK	: Anteriyor Singulat Korteks
ATX	: Atomoksetin
bç	: Baz Çifti
CES	: Karboksilesteraz
CDH13	: Kaderin Geni
ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (Turkish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-K-SADS-PL)
CÖDÖ	: Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği
CÖDÖ – DB	: Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği - davranım bozukluğu alt ölçeği
CÖDÖ – DE	: Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği - dikkat eksikliği alt ölçeği
CÖDÖ – HP	: Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği - hiperaktivite alt ölçeği
DA	: Dopamin
dASK	: Dorsal Anteriyor Singulat Korteks
DAT	: Dopamin Taşıyıcısı
DAT-KO	: DAT-knock out

DB	: Davranım Bozukluğu
DE	: Dikkat Eksikliği
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-BİL	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Bileşik tip
DEHB-DE	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkat Eksikliği baskın tip
DEHB-HP	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite baskın tip
DSM-V	: Ruhsal Bozuklukların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic Statistical Manual of mental Disorders) V. Versiyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DZ	: Dizigotik ikizler
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
FDA	: Food and Drug Administration
GA	: Güven Aralığı
GWAS	: Genome-wide Association Studies
5HT	: Serotonin (5-hidroksitriptamin)
IMAGE	: International Multicentre ADHD Genetics Study
IQ	: Zeka Bölümü
KOKGB	: Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu
LOD	: Logarithm of odds
mM	: Milimol
MPH	: Metilfenidat
MZ	: Monozigotik ikizler

NE	: Noradrenalin
NET	: Noradrenalin taşıyıcısı
NET1	: Noradrenalin taşıyıcısı geni
NET-KO	: Noradrenalin taşıyıcısı - knock out
ng	: Nano gram
OR	: Odds Ratio
ÖÖG	: Özgöl Öğrenme Güçlüğü
µl	: Mikrolitre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	: Kesilen parçanın uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)
SERT	: Serotonin Taşıyıcı
SNP	: Tek nükleotit polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SPT	: Sürekli Performans Testi
VNTR	: Değişken sayıda ardışık tekrarlar (Variable Number of Tandem Repeats)
V	: Volt

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DEHB GENETİĞİ	4
2.1.1. İkiz Çalışmaları	4
2.1.2. Evlat Edinme Çalışmaları.....	6
2.1.3. Aile Çalışmaları.....	7
2.1.4. Segregasyon Analizleri.....	8
2.1.5. Moleküler Genetik Çalışmalar	9
2.1.5.1. Genom Tarama Çalışmaları.....	10
2.1.5.2. Bağlantı Analizleri	11
2.1.5.3. Aday Gen Çalışmaları	12
2.1.5.3.1. Hayvan Çalışmaları ve DEHB Modelleri.....	13
2.1.5.3.2. Dopaminerjik Yolak ve İlgili Aday Genler	15
2.1.5.3.3. Adrenerjik Yolak ve İlgili Aday Genler.....	17
2.1.5.3.4. Serotonerjik Yolak ve İlgili Aday Genler	22
2.1.5.3.5. Diğer Aday Genler	23
2.2. DEHB FARMAKOGENETİĞİ	25
2.2.1. Metilfenidat ve İlgili Farmakogenetik Çalışmalar	26
2.2.2. Atomoksetin ve İlgili Farmakogenetik Çalışmalar	30
2.3. DEHB GENETİĞİ İLE İLGİLİ TÜRKİYE’DE YAPILANÇALIŞMALAR.....	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı	34
3.2. Araştırmanın Örneklemi	34
3.2.1. Vaka Grubunun Seçimi	34
3.2.2. Kontrol Grubunun Seçimi	36
3.3. Veri Toplama Araçları	36
3.4. Gen Analizi	38
3.4.1. Kan Örneği Toplanması	38
3.4.2. Genomik DNA'nın saflaştırılması	38
3.4.3. CES1 Geni Gly143Glu (rs71647871) Polimorfizminin Belirlenmesi	39
3.4.3.1. Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmini içeren CES1 Gen Bölgesinin Çoğaltılması	39
3.4.3.2. Agaroz Jel Hazırlanışı	41
3.4.3.3. CES1 Genine ait PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Değerlendirilmesi	42
3.4.3.4. CES1 Geni PCR Ürünlerinin AluI Restriksiyon Enzimi ile Kesimi	42
3.4.3.5. Deneyin Yapılışı	43
3.4.3.6. CES1 Gly143Glu (rs71647871) Polimorfizmini İçeren Bölgeye Ait PCR Ürünleri	43
3.4.4. ADRA2A Geni C1291G (rs1800544) Polimorfizminin Belirlenmesi	45
3.4.4.1. C1291G (rs1800544) polimorfizmini içeren ADRA2A Gen Bölgesinin Çoğaltılması	46
3.4.4.2. ADRA2A Geni PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Değerlendirilmesi	48
3.4.4.3. ADRA2A Geni PCR Ürünlerinin MspI Restriksiyon Enzimi ile Kesimi	48

3.4.4.4. Deneyin Yapılışı.....	49
3.4.4.5. ADRA2A C1291G (rs1800544) Polimorfizmini İçeren Bölgeye Ait PCR Ürünleri	49
3.4.4.6. ADRA2A C1291G (rs1800544) Polimorfizmini İçeren Bölgenin Enzim Kesimleri	50
3.4.5. NET1 Geni G1287A (rs5569) Polimorfizminin Belirlenmesi	51
3.4.5.1. G1287A (rs5569) polimorfizmini içeren NET1 Gen Bölgesinin Çoğaltılması	51
3.4.5.2. NET1 Geni PCR Ürünlerinin Agaroze Jel Elektrofrezinde Değerlendirilmesi	53
3.4.5.3. NET1Geni PCR Ürünlerinin Sau96I Restriksiyon Enzimi ile Kesimi	53
3.4.5.4. Deneyin Yapılışı.....	54
3.4.5.5. NET1 Geni G1287A (rs5569) Polimorfizmini İçeren Bölgeye Ait PCR Ürünleri	54
3.4.5.6. NET1 Geni G1287A (rs5569) Polimorfizmine Ait Enzim Kesimleri	55
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	56
3.6. Etik Kurul Onayı	57
3.7. Bütçe ve Kaynak	57
4. BULGULAR	58
4.1. Sosyodemografik Veriler	58
4.2. DEHB ile CES1, NET1 ve ADRA2A Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi	61
4.2.1. CES1 Gen Polimorfizmi.....	61
4.2.2. NET1 Gen Polimorfizmi	61
4.2.3. ADRA2A Gen Polimorfizmi.....	63
4.3. NET1 ve ADRA2A Gen Polimorfizmlerinin Klinik Yansımaları	65
4.3.1. NET1 geni G1287A polimorfizminin klinik yansımaları	69

4.3.2. ADRA2A geni C1291G polimorfizminin klinik yansımaları	71
5. TARTIŞMA.....	73
5.1. DEHB ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	74
5.1.1. Yaş ve Cinsiyet.....	74
5.1.2. DEHB Alt Tipleri	74
5.1.3. Komorbidite.....	75
5.1.4. Ortalama WISC-R Puanları.....	76
5.1.5. Ortalama İlaç Dozu, Tedaviye Verilen Yanıt ve Yan Etki Sıklığı	76
5.2. DEHB ile CES1, NET1 ve ADRA2A Genlerinin İlişkisi	78
5.2.1. DEHB ile CES1 Geni Gly143Glu Polimorfizminin İlişkisi.....	78
5.2.2. DEHB ile NET1 Geni G1287A Polimorfizminin İlişkisi	79
5.2.3. DEHB ile ADRA2A Geni C1291G Polimorfizminin İlişkisi	83
5.3. NET1 ve ADRA2A Gen Polimorfizmlerinin Klinik Yansımaları	87
5.3.1 NET1 Geni G1287A Polimorfizminin Klinik Yansımaları	87
5.3.2 ADRA2A Geni C1291G Polimorfizminin Klinik Yansımaları	89
6. SONUÇLAR	91
7. KAYNAKLAR.....	94
8. ÖZET	127
9. ABSTRACT	129
10. EKLER	131
EK-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Kararı	132
EK-2: Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şube tarafından desteklendiğine dair belge	133
EK-3: Çalışma Gönüllü Olur Formu	134
11. ÖZGEÇMİŞ.....	138

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Dopaminerjik yolakta incelenen aday genler	15
Tablo 2.	Adrenerjik yolakta incelenen aday genler	18
Tablo 3.	Serotonerjik Yolak ta incelenen aday genler.....	22
Tablo 4.	DEHB Genetiği Konusunda Ülkemizde Yapılan Aile - Kardeş - Komorbidite Çalışmaları	31
Tablo 5.	DEHB Genetiği Konusunda Ülkemizde Yayınlanan Gözden Geçirme Yazıları	31
Tablo 6.	DEHB Genetiği Konusunda Ülkemizde Yapılan Aday Gen Çalışmaları.....	32
Tablo 7.	CES1 gen bölgesi PCR karışımı.....	40
Tablo 8:	CES1 PCR programı.....	41
Tablo 9.	ADRA2A gen bölgesi PCR karışımı.....	47
Tablo 10.	ADRA2A PCR programı.....	47
Tablo 11.	NET1 gen bölgesi PCR karışımı	52
Tablo 12.	NET1 PCR programı	53
Tablo 13.	DEHB ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	58
Tablo 14.	DEHB Grubu: Sosyodemografik ve Klinik Özellikler.....	60
Tablo 15.	DEHB ve Kontrol Grubunda CES1 Geni (rs71647871) Polimorfizmi Genotip ve Alel Frekansları	61
Tablo 16.	DEHB ve kontrol grubunda NET1 geni G1287A (rs5569) polimorfizmi genotip dağılımları ve alel sıklıkları.....	62
Tablo 17.	DEHB ve Kontrol Grubunda NET1 Geni G1287A Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi.....	63
Tablo 18.	DEHB ve kontrol grubunda ADRA2A geni C1291G (rs1800544) polimorfizmi genotip dağılımları ve alel sıklıkları	64
Tablo 19.	ADRA2A Geni C1291G Polimorfizminin DEHB ve Kontrol Grubunda Cinsiyetle İlişkisi	65

Tablo 20. DEHB Grubunda Yan Etki Varlığına Göre Klinik ve Demografik Özellikler.....	67
Tablo 21. DEHB Grubunda Tedavi Yanıtına Göre Klinik ve Demografik Özellikler	68
Tablo 22. DEHB Grubunda NET1 Geni G1278A Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki.....	70
Tablo 23. DEHB Grubunda ADRA2A Geni C1291G Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki.....	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** CES1 gen bölgesini çoğaltan primerler ve bölgenin genomdaki yerleşimi. Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmi için kullanılan *AluI* restriksiyon enzimi ve kesim yeri.....40
- Şekil 2.** Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmini içeren bölgeye ait PCR ürününün % 2'lik agaroz jel elektroforezi görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. Kuyularda 251 bp'lik PCR ürününün oluşturduğu bantlar görülmektedir.....44
- Şekil 3.** Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmine ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarının %3'lük agaroz jeldeki görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. 1,2,3,4,5,6,7 no'lu kuyu: GG genotipi.....44
- Şekil 4.** ADRA2A gen bölgesini çoğaltan primerler ve bölgenin genomdaki yerleşimi. C1291G (rs1800544) polimorfizmi için kullanılan *MspI* restriksiyon enzimi ve kesim yeri. Referans: ENSG00000150594 giriş no'lu dizi.....46
- Şekil 5.** C1291G (rs1800544) polimorfizmini içeren bölgeye ait PCR ürününün % 2'lik agaroz jel elektroforezi görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. Kuyularda 216 bp'lik PCR ürününün oluşturduğu bantlar görülmektedir.50
- Şekil 6.** C1291G (rs1800544) polimorfizmine ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarının % 3'lük agaroz jel görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. 1,3,4 ve 5 no'lu kuyular: CC genotipi. 2 ve 7 no'lu kuyular: CG genotipi. 6 no'lu kuyu: GG genotipi.51
- Şekil 7** NET1 gen bölgesini çoğaltan primerler ve bölgenin genomdaki yerleşimi, *Sau96I* restriksiyon enzimi ve kesim yeri.52
- Şekil 8.** G1287A (rs5569) polimorfizmini içeren bölgeye ait PCR ürününün % 2'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. Kuyularda 241 bp'lik PCR ürününün oluşturduğu bantlar görülmektedir.....55

Şekil 9. G1287A (rs5569) polimorfizmine ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarının %4'lük agaroz jeldeki görüntüsü. B:ΦX174 moleküler ağırlık belirteci. 1 ve 5 no'lu kuyular: GA genotipi. 3,4 ve 6 no'lu kuyular: GG genotipi. 2 no'lu kuyu: AA genotipi.56

1.GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) üç temel özelliği çocukluk döneminde başlayan dikkatsizlik, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan nörogelişimsel bir bozukluktur (1).DEHB'nin aşırı hareketlilik ve dürtüsellik bileşeni sürekli kıpır kıpır olma, çok konuşma, sabırsızlık, sırasını bekleyememe ve huzursuzluk şeklinde ortaya çıkarken; dikkatsizlik bileşeni dikkatin kolaylıkla dağılması,unutkanlık, eşya kaybetme ve sürekli dikkat gerektiren zihinsel uğraşlardan kaçma şeklinde ortaya çıkmaktadır (2).

DEHB çocukluk çağının en sık tanı konulan nöropsikiyatrik hastalıklarından biridir ve dünya çapında yaygınlığı çocuklarda %5-12 ve yetişkinlerde %4,4 kadardır (1, 3, 4). Ülkemizde yapılan DEHB yaygınlığının belirlendiği çalışmada sıklık %13,8 olarak saptanmıştır (5). Erkek/kız oranı yaklaşık 2/1'dir ve ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran 3,23 olarak bulunmuştur (1, 5).

Düşük okul başarısı, sosyal reddedilme, kaza nedeniyle yaralanma ve istismara yatkınlık çocukluk döneminde DEHB nedeniyle ortaya çıkan önemli problemlerdir. Heterojen bir klinik gösteren DEHB, ergenlik döneminde karşı olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, madde kullanımı bozukluğu gibi ciddi psikopatolojilerle birlikte seyredebilmektedir. Erişkinlik döneminde ise alkol ve madde bağımlılığı, antisosyal kişilik bozukluğu, suç eylemi ile sosyal ve akademik hayattaki başarısızlıklar önemli komplikasyonlardır (1). Başka bir deyişle DEHB hem birey hem de aile ve toplum açısından önemli sorunlara zemin hazırlamaktadır ve bu nedenle bozukluğun erken tanınması ve aynı zamanda bozukluğa yatkınlık oluşturan faktörlerin anlaşılması önemlidir.

DEHB, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir bozukluktur (6). İlk olarak Cantwell ve Morrison tarafından ifade edilen genetik etkenlerin önemi günümüze kadar yapılan pek çok çalışmayla desteklenmiştir (7, 8). Aile çalışmalarında ebeveynlerdeki hastalığın çocuklarda riski yaklaşık 8 kat artırdığı, kardeş çalışmalarında DEHB olguların kardeşlerinde normal popülasyona göre riskin yaklaşık 3 kat arttığı, ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde konkordansın dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiş ve son yirmi yılda yapılan moleküler genetik araştırmalarda DEHB etyopatogenezinin anlaşılmasına yönelik pek çok aday gen saptanmıştır (9, 10, 11). Tüm bu çalışmalar DEHB'nin kalıtlılabilirlik oranının %76 gibi hayli yüksek bir oranda olduğunu göstermiştir (12).

DEHB'de ilaç tedavisi birincil tedavi seçeneğidir. DEHB'de farmakoterapinin etkinliği yeterince çalışılmış ve aydınlatılmış olmakla birlikte, tedaviye verilen klinik cevapta bireysel farklılıkları açıklayabilen belirteçler halen net değildir (13). Bu nedenle son yıllarda farmakogenetik araştırmalar klinik uygulamada bireysel farklılıklara neden olabilecek genotipler üzerine yoğunlaşmıştır (13). DEHB farmakogenetiği alanında yapılan çalışmalar bozukluğun farmakoterapisinde etkin bir şekilde kullanılan metilfenidat'ın (MPH) dopamin geri alımını engellemesi gerçeğinden yola çıkarak sıklıkla dopaminerjik sistemde yer alan taşıyıcı ya da reseptör genleri üzerine odaklanmıştır (13-16). Az bir grup araştırmacı MPH tedavisinin yan etki riski ve tolerabilitesinin genotipik temelleriyle ilgilenmiştir (17, 18). Bu çalışmalarda DEHB'nin uzun süreli tedavi gerektiren bir bozukluk olduğu, bu nedenle tedaviye

toleransla ilgili genotipik belirteçlerin anlaşılmasının klinik uygulamada daha kullanışlı olacağı vurgulanmıştır (17, 18). MPH, karboksilesteraz-1 (CES1) ile metabolize edilen bir ajandır (19). CES1 geninde Gly143Glu polimorfizminin yan etki sıklığı ve ilaca verilen klinik cevaptaki bireysel farklılıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Prefrontal kortekste dopamin geri alımının dopamin taşıyıcısı (DAT) ile olmayıp, noradrenalin taşıyıcısı (NET) aracılığı ile gerçekleşmesi ve bir noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetinin (ATX) tedavide etkin olarak kullanılması son zamanlarda ilgiyi adrenerjik sisteme kaydırmıştır (21-24). NET1 geninin G1287A polimorfizmi ve adrenerjik alfa 2A reseptör (ADRA2A) geninin C1291G polimorfizmi DEHB ile ilişkili bulunmuş, belirtilen polimorfizmlerin ATX ve MPH tedavisine verilen cevabı etkilediği gösterilmiştir (25-27).

Bu çalışmada diğer toplumlarda DEHB ile ilişkilendirilmiş ancak ülkemizde henüz araştırılmamış olan CES1, NET1 ve ADRA2A genlerinde sırasıyla yer alan Gly143Glu, G1287A ve C1291G polimorfizmlerinin Türkiye toplumunda DEHB'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde sıklığının saptanması, belirtilen polimorfizmler ile DEHB arasında olası ilişkilerin belirlenmesi ve hasta grubunda bu genlerin klinik prezantasyon ve tedavi yanıtı üzerine olası etkilerinin incelenmesi planlanmıştır. Çalışmanın hipotezi ilgili polimorfizmlerin DEHB'ye yatkınlık sağlayabileceği, bu nedenle de hasta ve kontrol grubunda farklı sıklıklarda olabileceği ve klinik prezantasyonu ve tedavi yanıtını etkileyebileceği olarak belirlenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DEHB GENETİĞİ

Çocukluk çağının en sık görülen bozukluklarından biri olması, tedavi edilmediğinde bireye ve aileye verdiği zararın ve topluma maliyetinin yüksek olması, klinik görünümünün heterojen olması ve kalıtımı en yüksek psikiyatrik hastalıklar arasında yer alması nedeniyle DEHB genetiği konusunda bugüne kadar 1800’den fazla çalışma yapılmıştır (28). Araştırmalar önce ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları, aile çalışmaları, segregasyon analizleri ve moleküler genetik çalışmalar olarak sınıflandırılmış ve DEHB’nin genetik yönü gözden geçirilmiş; daha sonra farmakogenetik çalışmalara değinilmiş ve son olarak DEHB ile ilgili ülkemizde yapılan genetik araştırmalar özetlenmiştir. NET1, ADRA2 ve CES1 genlerindeki alan polimorfizmler ve DEHB ilişkisi moleküler genetik çalışmalar bölümünde irdelenmiştir.

2.1.1. İkiz Çalışmaları

Genetik bir terim olan “Kalıtılabilirlik” genetik faktörlerin fenotipik çeşitliliğe katkısının bir ölçüsüdür ve kalıtılabilirlik indeksinin (H^2) test edilmesiyle ölçülür. H^2 , çevresel faktörlerle karşılaştırılarak fenotip genotipe atfedilen oranını tahmin eder. Fenotipik varyans (V_P), genetik varyans (V_G) ve çevresel varyansın (V_E) toplamından meydana gelir (29). Bu durumda H^2 şöyle formülize edilebilir:

$$V_P = V_G + V_E ; H^2 = V_G / V_P$$

Bu formüle göre H²'nin 1,0'e yakın olması çalışılan fenotipte genetik faktörlerin güçlü etkisi olduğunu gösterir (29).

İkiz çalışmaları insanlarda kalıtılabilirliğin tahmin edilmesini sağlar. Monozigotik ikizler (MZ) tek yumurtanın bölünmesinden meydana gelir ve genleri tamamen aynıdır. MZ'ler farklı ortamlarda büyüdüklerinde benzer ve farklı özelliklerin analiziyle farklı çevrede benzer kalan özelliklerin güçlü genetik bileşene sahip olduğu sonucuna varılır. Bu sonuçlar genlerin yarısını paylaşan bu nedenle herhangi iki kardeşten daha benzer olmayan dizigotik ikizlerle (DZ) karşılaştırılabilir (29). Bir diğer yöntem benzer çevrede yetişen ikizlerin fenotipik ifadelerinin uygunluk (konkordans) değerlerinin ölçümüdür. Benzer çevrede yetişen ikizlerde bir özellik ikisinde de var yada yok ise ikizler o özellik için konkordanttır. Aksi durum diskonkordans olarak ifade edilir. Bu tür çalışmalarda en değerli veri MZ ve DZ arasında konkordansın karşılaştırılmasıdır. MZ'de konkordans DZ'den ne kadar yüksekse, o özellik için o kadar güçlü genetik bileşen mevcuttur (29, 30).

DEHB'de yürütülen ikiz çalışmalarını irdeleyen bir gözden geçirme çalışmasında, DEHB konkordansı MZ'de %59-92, DZ'de %29-42 olarak saptanmıştır (31). Bazı araştırmacılar, DEHB'nin farklı belirti kümelerinin kalıtılabilirliğinin de farklı olduğunu ifade etmiştir. Ancak hangi belirti kümesinin kalıtılabilirliğinin daha yüksek olduğu ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Gilger ve arkadaşları DEHB ve disleksi tanısı olan ikizler üzerinde yaptıkları çalışmada, dikkat ve ilişkili davranışların kalıtılabilirliğini %98 olarak bulmuşken, başka bir çalışmada psikometrik testlerin dikkat ölçümlerinde kalıtılabilirlik % 75 olarak saptanmıştır (32, 33). 288 erkek ikiz çifti üzerinde yürütülen Minnesota aile ikiz

alışmasında, annelerin ve öğretmenlerin bildirdiği belirti kümeleri karşılaştırılmış, hiperaktivite/dürtüsellik bileşenin kalıtılabilirliğinin (%69), dikkat eksikliği bileşenin kalıtılabilirliğinden (%39) daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (34). Bir aile çalışmasında dikkat eksikliği bileşenin kalıtılabilirliğinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (9). Tüm bu alışmalar DEHB fenotipinin g   bir genetik bileşeni olduğu, çevresel faktörlerin fenotip üzerine etkisinin az olduğu sonucu doğrulanmıştır (35, 36). Çevresel faktörlerin okul performansı, sosyal ilişkiler ve anksiyete/depresyon komorbiditesi üzerine daha etkili olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi, genetik faktörlerin okul başarısı ve davranım bozukluğu (DB) komorbiditesine daha etkili olduğunu destekleyen çalışmalarda vardır (37). Faraone ve arkadaşları, Amerika, Avustralya, İşkandinavya ve Avrupa birliği ülkelerinde yürütülmüş 20 ikiz çalışmasını gözden geçirmiş ve ortalama kalıtılabilirliği yaklaşık %76 olarak saptanmıştır (12). Tüm bu veriler DEHB'yi en yüksek kalıtım gösteren psikiyatrik hastalıklardan biri yapmaktadır (38).

2.1.2 Evlat Edinme alışmaları

Ebeveynler bir fenotipi evlat edindikleri çocuklara yalnızca çevresel etkenlerle aktarabilirken, biyolojik çocuklarına hem çevresel hem genetik yollarla aktarmaktadır. Evlat edinilen çocukta gözlenen fenotip şayet biyolojik ebeveynlerde evlat edinen ebeveynlere göre daha sık gözleniyorsa, ilgili fenotipik özelliğin genetik bileşenin g   olduğundan bahsedilebilir (29).

Sprich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, etkilenmiş çocukların biyolojik ebeveynlerinde evlat edinen ebeveynlere göre DEHB görülme oranın

yaklaşık 3 kat fazla olduğu bildirmiştir (39). Erken dönemde yapılan başka bir çalışmada ise biyolojik akrabaların evlat edinen akrabalara göre dikkat ölçümlerinde daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır (40).

2.1.3 Aile Çalışmaları

Farklı aile çalışmalarında DEHB'li çocukların ebeveynlerinde DEHB riskinin genel topluma oranla 2-8 kat arttığı saptanmıştır (41). Asherson DEHB'li çocukların ailelerini değerlendirmiş, dikkat eksikliği bileşeninin hiperaktivite-dürtüsellik bileşeninden daha yüksek kalıtım gösterebileceğini ve DEHB'nin olasılıkla düşük penetranslı otozomal dominant kalıtım sergileyebileceğini vurgulamıştır (9). Çalışma desenleri ebeveyn den çocuğa doğru oluşturulduğunda, tek ebeveynde DEHB tanısı olan çocuklarda hastalanma oranı %20-54 olarak belirlenmiş, ebeveyndeki DEHB'nin çocuklarda DEHB riskini 8 kat artırdığı sonucuna varılmıştır (3, 9, 41). Her iki ebeveynde DEHB varsa çocukların hastalanma oranı %57'lere ulaşmaktadır (42).

Kardeşlerin incelendiği çalışmalarda, DEHB tanılı çocukların kardeşlerinde hastalanma oranı 2,1 ile 3,5 kat arasında değişmektedir (43-46). 22 öz ve 19 üvey kardeş çiftinin DEHB sıklığı yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, üvey çiftlerin yalnızca ikisinde eş hastalanma saptanırken, öz kardeşlerin yaklaşık yarısı eş hastalanım göstermiştir (47).

Komorbidite çalışmaları DEHB genetiğinin incelendiği çalışmaların ilk örnekleridir. Morrison hiperaktif çocukların akrabalarında depresyon riskinin arttığını, Cantwell bu çocukların biyolojik ebeveynlerinde alkolizm, histeri ve

sosyopatinin daha sık görüldüğünü saptamıştır (7, 8). Başka bir çalışmada DEHB ve davranım bozukluğu (DB)birlikteliği gösteren çocukların ebeveynleri ileyalnızca DB ve yalnızca DEHB olan çocukların ebeveynleri karşılaştırılmış, yalnızca DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde önemli psikopatoloji saptanmazken, DEHB ve DB olan çocukların babalarında saldırganlık ve mahkumiyet daha yüksek oranda gözlenmiş; ayrıca DB gösteren çocukların annelerinin daha depresif olduğu belirlenmiştir (48). Benzer komorbidite çalışmalarından elde edilen ortak sonuç DEHB ile duygudurum bozuklukları ve DB birlikteliğinin ailesel geçiş gösterdiği ve DEHB genetiğinin heterojen olduğudur. (49-51).

2.1.4 Segregasyon Analizleri

Ailesel geçiş gösteren bozuklukların genetik geçiş şekillerinin benzerliğini değerlendirerek ilgili bozukluğun kalıtım modelini açığa çıkaran analiz yöntemidir (52). Segregasyon analizlerinden elde edilen önemli iki sonuç DEHB için genetik yüklülük taşıyanların hastalanma oranının %40 olduğu ve genetik yatkınlığı olmayanların %2'sinin DEHB geliştirdiğidir (10, 43). Erken dönem çalışmalarda cinsiyet kromozomlarıyla geçiş modeli incelenmiş, ancak bu modelinDEHB'ye uymadığı anlaşılmıştır (53). Daha sonraki tarihlerde DEHB'de görülen dismorfik özelliklerin otozomaldominatkalıtıldığına dair bulgular elde edilmiştir (54).Faraone erken dönem çalışmalarında ailesel geçişin etki alanı geniş tek bir gen lokusu ile olabileceğini bildirmiş olsa da; son dönem çalışmalarında etki alanı küçük birçok genin, hastalığa zemin hazırlayan çevresel koşullar varlığında DEHB'yi ortaya çıkardığını ifade etmiştir (55). Bu paradigma günümüzde neredeyse bütün

psikiyatrik hastalıklar için kabul edilmektedir. Şöyle ki; genler ruhsal hastalıkları ve davranışları doğrudan kodlamayıp sadece proteinleri kodlamaktadırlar. Bu proteinler enzim, reseptör, sinyal iletimi ve nöronal gelişim gibi pek çok alanda görev almaktadır. Genetik olarak değişmiş proteinler belirtilere yol açmaktadır. Genden hastalığa giden yolda ortaya çıkan belirtilerden ölçülebilen özelliklere “endofenotip” denilmektedir (2). Örneğin DEHB’de yanıt inhibisyonu, tepki süresi, işler bellek ve okuma hızı önde gelen endofenotiplerdir (56-59). 21.yy’da genetik araştırmacılar gen-hastalık ilişkisinden gen-endofenotip ilişkisine yönelmiştir (2).

2.1.5 Moleküler Genetik Çalışmalar

Moleküler genetik çalışmalar, DEHB genetiğini açıklama da son 20 yılda damga vurmuştur. DEHB patogenezi ile ilişkin teoriler ışığında dopaminerjik ve adrenerjik yoldaki aday genler ve DEHB ilişkisi araştırılmış, endofenotip kavramının gündeme gelmesinden sonra hayvan deneyleri ve psikometrik ölçümlerle aday genlerin endofenotiplerle ilişkisi incelenmiştir. İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla da DEHB’de tüm genom tarama ve bağlantı çalışmaları yapılmıştır (52). DEHB’nin etyolojisinde diğer bir çalışma alanı da genetik görüntülemedir. Bu tür araştırmalarda belirli bir aday genin belirli varyasyonuna sahip olgular herhangi bir nöropsikolojik görevi yerine getirirken yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleriyle değerlendirilmekte, bulgular diğer varyasyonlarla ve kontrollerle karşılaştırılmakta sonuç olarak ilgili polimorfizmin hangi beyin bölgesinde nasıl bir işlev kaybına yol açtığı anlaşılmaktadır (60, 61). Bu bölümde DEHB’de moleküler genetik çalışmalar

genom tarama çalışmaları, bağlantı analizleri ve aday gen çalışmaları şeklinde sınıflandırılacaktır.

2.1.5.1. Genom Tarama alışmaları

Tüm genom ilişki alışmaları (Genome-wide Association Studies: GWAS), multifaktöriyeletyolojili bozukluklara neden olan etki alanı küçük birçok riskli geni tanımlamada oldukça başarılı bir yöntemdir (62, 63). GWAS'ın avantajı hipotezsiz alışılabilmesidir. Ancak anlamlı ilişkiler bulabilmek için büyük örneklem kümesine ihtiyaç duyulmaktadır ve çalışma sonuçlarının tekrarlanması hayli zordur (28).şimdiye kadar DEHB tanılı olgularda yapılmış beş adet GWAS bulunmaktadır (64-68). Bunlardan dördünün örneklemi IMAGE (International Multicentre ADHD Genetics Study) alışması kapsamında toparlanmış 958 hasta-anne-baba üçlüsünden oluşmaktadır (64-67). Diğer GWAS ise 343 DEHB'li erişkin ve 304 kontrol üzerinde yürütölmüştür (68). Bu çalışmaların hiç birinde klasik DEHB genleriyle bir ilişki saptanmamıştır ve çalışmaların sonuçları örtüşmemektedir (63). Üç çalışmada benzer sonuç elde edilen en önemli ilişki “kaderin” (CDH13) geninde saptanmıştır. On altıncı kromozomda yer alan CDH13 geni hücre adezyonunda görevli kalsiyum bağımlı bir glikoproteini kodlamaktadır(28).Faraone, beş GWAS'ı gözden geçirdiği makalesinde, DEHB için bilinen bütün genetik mimariyi yıkmış olsa da,DEHB'nin genetik etyolojisinde hücre iletişimi ve adezyon molekülleri gibi farklı alanlara göz atılması gerektiğinin anlaşılması açısından GWAS'ları heyecan verici bulduğunu ifade etmiştir (63).

2.1.5.2 Bağlantı Analizleri

Bağlantı analizleri (linkage studies) ile genetik temellere dayanan herhangi bir hastalığın araştırıldığı deneysel bir topluluğun gen haritası elde edilmektedir. Böylelikle incelenen hastalıkta ailesel geçiş gösteren kromozomlar, ve hatta aleller saptanabilmektedir (29). Bu tür analizlerin sonuçlarını değerlendirirken Morton tarafından geliştirilen LOD (logarithm of odds) skoru metodu kullanılmaktadır (69). LOD skorunun maksimum değeri 4 olup, üç ve üzeri değerlerde incelenen hastalıkla araştırılan gen bağlantılı kabul edilmektedir, -2 ve daha küçük değerlerde gen ve hastalık arasında bağlantılı olmadığı söylenebilir (69). Genel olarak bağlantı analizi tek genle kalıtılan hastalıkların tanımlanması için oldukça başarılıdır, fakat DEHB gibi poligenik ve multifaktöryel patolojilerde daha az etkin bir yöntemdir (29).

Şimdiye kadar DEHB’de yapılmış dokuz bağlantı analizi çalışması bulunmaktadır (70-78). Smalley ve arkadaşlarının 203 aile üzerinde yaptığı araştırmada daha önce otizmde benzer sonuçlar elde edilen 16p13 bölgesi için LOD skoru 4 olarak bulunmuştur (71). Aynı çalışmada 17p11 için LOD skoru 2,98 hesaplanmış ve olası bağlantı olarak yorumlanmıştır (71). Hollanda’da yapılan 164 örneklemlili bir çalışmada, LOD skorları sırasıyla 3,54 ve 3,0 olarak hesaplanan 15q15 ve 7p13 bölgeleri öne çıkmıştır (72). Diğer çalışmalarda LOD skoru 3 ve üzeri değer alan bölge bulunmamaktadır, ancak iki çalışmada 5p13 için LOD skoru 2,5 olarak bulunmuş ve olası bağlantı olarak yorumlanmıştır (73, 75). DEHB bağlantı analizlerinin metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada 16 ve 17. kromozomlarla ilgili anlamlı sonuçlar bulunmuş, 17. kromozomda yer alan SLC6A4 genindeki varyasyonların bu sonuca katkısı olabileceği yorumu yapılmıştır (79).

2.1.5.3. Aday Gen Çalışmaları

GWAS ve bağlantı analizleri sınırlı sayıda olmasına karşın, DEHB’de pek çok aday gen çalışması yapılmış ve birçok metaanaliz ile sonuçlar doğrulanmıştır (38). Bu çalışmalar, nörobiyolojik araştırmalar veya teorik bilgiler doğrultusunda DEHB’nin etyolojisiyle ilişkili olduğu gösterilen aday genler üzerine kurulan hipotezlerle yürütülmektedir (12). Aday gen çalışmaları vaka-kontrol ya da aile temelli çalışmalar tipinde tasarlanmaktadır. Vaka-kontrol çalışmaları DEHB olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki alel sıklığı karşılaştırılarak yürütülmektedir. DEHB riskini artıran genlerin DEHB olan hastalarda daha yaygın olması beklenir. Aile temelli çalışmalarda ise, ebeveynlerin DEHB olan çocuklarına geçirdikleri alellerle geçirmediikleri alelleri karşılaştırır. Bir alel DEHB riskini artırıyorsa, bu alelin hasta bireylere iletilmesi, sağlıklı olanlara iletilmemesi beklenir. Varsayılan risk alelleri ve DEHB arasındaki olası ilişkiler olasılık oranı (OR: Odds Ratio) ile değerlendirilmektedir (80). DEHB patofizyolojisine ilişkin şimdiye kadar yapılan aday gen çalışmaları ile DEHB’nin genetik bileşeninin ancak %3-5’i aydınlatılabilmektedir (81). İlişkili bulunan her bir polimorfizmin tek başına oldukça küçük etkisi bulunmaktadır, ortalama olasılık oranının 1,3 olduğu belirlenmiştir (82). Bu bölümde öncelikle aday gen çalışmalarına ışık tutan DEHB’nin deney hayvanlarında modellenmesinden bahsedilmiş, sonra dopaminergic, adrenergik, serotonergic ve diğer yollar şeklinde başlıklara ayrılarak aday gen çalışmaları irdelenmiştir. Bu tezde incelenen aday genlere (ADRA2A ve NET1) ilgili bölümlerde ayrıntılı yer verilmiştir.

2.1.5.3.1. Hayvan Çalışmaları ve DEHB Modelleri

Deney hayvanlarından kemirgenler, özellikle fareler DEHB modellenmesi için tercih edilmektedir. Bunun nedeni, primatların beyninin insan beynine daha az benzemesi, farelerin genetik olarak homojen bir yapıya sahip olmaları ve farelere yapılacak nörobiyolojik müdahalelerin daha ucuz olmasıdır (83). Embriyonel dönemde genin tamamen etkisiz hale getirildiği “knockout”, gen ekspresyonunun yok edilmeyip azaltıldığı “knockdown”, belirli bir gen lokusunun organizmaya dahil edildiği “knockin” ve tüm bir genin nakledilip genin kodladığı proteinde yüksek düzeyde ekspresyonun elde edildiği “transgenik” fareler modellemede kullanılan yöntemlerdir (84-86). Bu yöntemler “genden davranışa” ya da “davranıştan gene” gözlem yapma olanağı sağlamaktadır ve poligenik hastalıklarda tek bir genin nedenolabileceği davranış/semptomu göstermesi açısından da endofenotip kavramına uygundur. Modelleme en yaygın olarak DAT geni üzerinden yapılmıştır. Bir diğer yöntemde neonatal dönemde 6-OH-DOPAMİN ile DAT’ın hasarlanmasıdır, DAT-knockout(DAT-KO) fare modeline benzemektedir; ancak hiperdopaminerjik etki yaklaşık 2 hafta sonra son bulmaktadır(87). Hayvan modelleri içerisinde üzerinde en fazla durulan DAT-KO’dur.

DAT-KO farelerde DA geri alımı yaklaşık 300 kat daha yavaştır, buna karşın hücre dışı DA düzeyi kompensatuar mekanizmalar nedeniyle yaklaşık 5 kat artmaktadır, tonik DA salınımı artmışken fazık DA salınımı yoktur ve bu nedenle de DAT-KO fareler DA’nın “hacim salınımı (volumetransmission)” modelidir. Bu modelde aşırıhiperaktivite gözlenmektedir, perseveratif davranışlar artmaktadır, BDNF

ve postsinaptik nöronun iskelet yoğunluğunda azalma olmaktadır (88, 89). Postsinaptik ve presinaptikdopamin reseptörlerinde aşağı-regulasyon ve duyarsızlaşma gözlenmiştir (90, 91). Sonuçta DAT-KO farelerde her ne kadar sinaptik aralıkta aşırı DA olsa da, reseptörlerdeki duyarsızlaşma ve fazik DA salınımının olmayışı “hipodopaminerjik” bir duruma neden olmakta ve DAT-KO fareler “fonksiyonel hiperdopaminerji” göstermektedirler (93). Üstelik deneklerde görülen aşırı hareketlilik stimulanlara cevap vermektedir (89). Bu sakinleştirici etki,stimulanların diğer taşıyıcıları etkilemesinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır(94). DAT-KO farelerinoradrenalin taşıyıcı (NET) inhibitörü (nisoksetin) verildiğinde hiperaktiviteninbaskılanmaması ancak impulsif davranışların azalması,serotonin taşıyıcı (SERT) inhibitörü ya da 5HT2A antagonisti verildiğinde hiperaktivitenin önemli ölçüde azalması, SERT-Knockout ve NET-Knockout farelerde hipoaktivite gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (95-97).

2.1.5.3.2.Dopaminerjik Yolak ve İlgili Aday Genler

Hayvan modelleri ve nöropsikolojik çalışmalarda, yanıt inhibisyonu ve tepki süresi başta olmak üzere, yürütücü işlevlerin dopaminerjik transmisyonla ilişkisinin açığa çıkmış olması ve DEHB farmakoterapisinde dopamin geri alımını engelleyerek etki eden metilfenidatın etkin bir tedavi ajanı olması aday gen çalışmalarında dopaminerjik sistemi ön plana çıkarmıştır(98, 99). Tablo 1’de gösterilen genler içerisinde en büyük ilgiyi DRD4 ve DAT1 çekmiştir.

Tablo 1.Dopaminerjik yolakta incelenen aday genler

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

Dopamin D4 Reseptör Geni(DRD4):

G proteinine kenetli DRDR4 reseptörü adenilatsiklazininhibe ederek etki etmektedir (100). DRD4 geni kromozom 11p15.5 yerleşimlidir(101). DRD4 reseptörü araştırmacıların özellikle ilgisini çekmiştir; çünkü daha çok seçici dikkat ve dürtüsellikle ilişkili beyin bölgeleri olan orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi frontal lob bölgelerinde eksprese olmaktadır, DEHB dürtüsellliği ile ilişkilendirilen yenilik arama davranışından sorumlu tutulmaktadır ve DRD4-knock outfarelerde amfetamine yanıt veren aşırı lokomotor aktivite gözlenmiştir (102-105).DRD4 geninde en sık çalışılan polimorfizmekson 3’te yer alan 48 bç’lik “değişken sayıda ardışık tekrarlar” (variablenumber of tandem repeats:VNTR) bölgesidir (106).Reseptörün G proteinine bağlanan 3.hücre içi halkasında yer alan VNTR polimorfizminin tekrar sayısı 2-11arasında değişebilir, böylece aleller2R

(R:repeat, tekrar)-11Rolarak tanımlanır (107). Etnik kökenler arasında farklılık göstermesine karşın, otuzdan fazla çalışmanın metaanalizinde 7R aleli DEHB ile ilişkili bulunmuştur (81, 108). Diğer önemli bir sonuç sağlıklı kontrollerde ve DEHB tanılı çocuklarda en sık gözlenen alelin 4R olduğu, koruyucu bir etkisinin olabileceği ve tedavi yanıtının 4R aleli için homozigot olan bireylerde daha iyi olduğudur (111). İlginç olarak Çin’de yapılan bir çalışmada DEHB’li çocukların hiç birinde 7R aleline rastlanmamıştır (112). Sonuç olarak 4R aleli dopamine ideal yanıt verirken, 7R ve 2R aleli körelmiş yanıtı yol açmaktadır (113). 7R aleli taşıyan DEHB’li çocuklarda yapılan nöropsikolojik endofenotipleri inceleyen çalışmalarda, 7R alelinin bilişsel bozukluklardan daha çok davranışsal belirtilere neden olduğu, tepki süresinin daha kısa, sürekli performans testinde (CPT) performanslarının daha iyi olduğu, buna karşın çok daha dürtüsel oldukları saptanmıştır (114, 115). Yapısal anatomiye inceleyen çalışmalarda 7R taşıyıcılarında süperior frontal korteks ve serebellar kortekslerinin daha küçük olduğu bulunmuştur (116). Son olarak; 7R aleli DEHB belirtilerinin sebat etmesiyle ilişkilendirilmiştir (117).

Dopamin taşıyıcı geni (DAT1/SLC6A3):

DAT1 geni kromozom 5p15.3’te yer almaktadır (118). DAT sinaptik aralıktan presinaptik nörona dopamin geri alımından sorumludur ve yoğun olarak striatum ile nukleus akumbens’te bulunur (119). DAT1 geni aday gen çalışmaları için oldukça uygundur, çünkü DEHB tedavisinde başarıyla kullanılan stimulanlar dopamin taşıyıcısını (DAT) bloke etmektedir, DAT-KO farelerde aşırı

hareketlilik ve davranışı durdurma defisiti ortaya çıkmaktadır ve bu durum stimulanlarla düzelmektedir (91, 120, 121). DAT1 geninde en çok çalışılan polimorfizm 3'UTR'de yer alan 40 bç'lik VNTR bölgesidir (118). En yaygın bulunan aleller 480 bç'lik 10R aleli (%71,9) ile 440 bç'lik 9R alelidir (%23,4) (122) . 10R aleli diğer alellere göre daha etkili dopamin geri alımına neden oluyor gibi görünmektedir (123).Cook ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada,DEHB ve 10R aleli ilişkili bulunmuştur (124).Ardından, pozitif ve negatif ilişkili çalışmalar yapılmıştır (125-127). DAT1 geni açısından metaanaliz çalışmaları sonuçları çelişmektedir(38, 81). DAT1 geni ile ilgili iki metaanaliz çalışması ise zayıf bir ilişki olduğunu belirtmiştir (12,128).Üçmetaanaliz çalışmasındaolumsuz sonuç bulunmuştur (81, 129,130).Bu veriler ışığında yapılan diğer çalışmalarda DAT1 geninin DEHB etyolojisinde direk rol oynamadığı, bağıntı dengesizliği (linkagedisequilibrium) nedeniyle diğer haplotiplerin varlığında önemli olduğu, çevresel risk faktörlerinin varlığında düzenleyici rolü olduğu sonucuna varılmıştır (131). Gen-gen etkileşimi açısından DRD4 geni 7R alelini ve DAT1 geni 10R alelini birlikte taşıyan olguların kontrollere göre daha düşük IQ puanına sahip olması önemli bir bulgudur (132).

2.1.5.3.3 Adrenerjik Yolak ve İlgili Aday Genler

Adrenerjiknörotransmisyonunbaşta sürekli dikkat olmak üzere yürütücü işlevleri etkilediğinin anlaşılması, stimulan tedavinin yalnızca dopaminerjik sistemi değil diğer sistemleri de etkilemesi, noradrenalin geri alımını oldukça seçici bir şekilde engelleyen atomoksetinin (ATX) tedavide etkin bir ajan olması ve bazı

araştırmacıların “DEHB noradrenerjik bir bozukluk olabilir” önermesiadrenerjik sistemi DEHB genetiğinde ilgi alanı yapmıştır(21, 116, 133,134, 135, 136).Tablo 2’de gösterilen adrenerjik yolaktaki genler içerisinde öne çıkanlar bu araştırmanında konusu olan ADRA2A ve NET1 genleridir.

Tablo 2.Adrenerjik yolakta incelenen aday genler

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

Noradrenalin taşıyıcı geni (NET1/SLC6A2):

NET1 geni kromozom 16q12.2’de yer almaktadır (109). *Solute carrier family 6, member 2* (SLC6A2) olarak da bilinen NET1 geni,14 ekson ve 13 introndan oluşur ve sinaptik aralıktan presinaptik nörona noradrenalin geri alımından sorumlu617 aminoasitlikbir protein kodlar (110). NET,sodyum-klorür eşli bir taşıyıcıdır, 12 transmembran bölgesi vardır ve üzerinde sodyum ve substratlar için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır (2, 137).NET1, DEHB genetiğinde araştırılmaya değer uygun bir aday gendir; çünkü daha çok frontal lobda eksprese olan NET bu bölgelerde hem noradrenalin hem dopamin geri alımında rol aldığından prefrontal bölgelerdeki sinaptik aralıkta noradrenalin-dopamin dengesi yalnızca NET ile sağlanmaktadır, kemirgenlerde prefrontal bölgelerde noradrenerjik sinyal transdüksiyonu DEHB benzeri belirtilere yol açmaktadır, orbital ve dorsalfrontal bölgelerde düşük noradrenalin düzeyi düşük konsantrasyon ve artmış motor aktivite ile ilişki bulunmuştur veDEHB’nin FDA onaylı tek non-stimulan tedavi seçeneği

olan atomoksetin güçlü ve seçici bir NET inhibitörüdür(2, 84, 106, 134, 138, 139, 140).

NET1 geni polimorfizmleri tek nükleotid polimorfizmi (SNP: single nükleotide polymorphism) şeklindedir. 2002’de Barrve arkadaşlarının 122 DEHB’li olguda gerçekleştirdiği, NET1 geninde yer alan 3 adet SNP’nin araştırıldığı ve ilişki saptanmadığı ilk çalışmadan günümüze kadar NET1 geninde 100’den fazla SNP tanımlanmıştır (27, 141). Yazında NET1 genindekiSNP’lerin incelendiğiDEHB ile ilişkili varlığını saptayan ve saptamayan birçok araştırma bulunmaktadır (23, 66, 114, 141-147).Xu ve arkadaşlarının 180 olgu ve 334 kontrol üzerinde 21 adet SNP incelediği çalışmada, rs3785157 polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki bulunmuş, bu bulgu Bobb ve arkadaşları tarafından rs998424 polimorfizminde anlamlı ilişki varlığı da eklenerek tekrarlanmıştır(23, 142). IMAGE (International Multicentre ADHD Genetics Study) çalışmasında NET1’de yer alan 43 SNP araştırılmış ve hiçbirinde anlamlı ilişki saptanmamış olsa da, rs3785143 ve rs1568324 istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaşmıştır(148).İlginç olarak bir çalışmada NET1polimorfizlerinin ancak COMT geninin spesifik varyantının yokluğunda etki gösterdiği ifade edilmiştir (149).Cinsiyet etkisinin incelendiği bir çalışmada, kızlardaNET1 gen polimorfizmlerininDEHB ile daha güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır (150).NET1 geninde yaygın olarak çalışılan önemli bir SNP de G1287Apolimorfizmidir. 9. eksonda yer almaktadır ve herhangi bir protein kodlamayan sessiz bir mutasyondur (106). G1287A ve rs2242447 polimorfizmlerinin incelendiği bir metaanalizde G1287A polimorfizmi ile ilgili veriler 5 araştırmadan elde edilmiş ve DEHB ile G1287A polimorfizmi arasında

(OR=1,06, p=0,279) ve 4 araştırmadan elde edilen veriler doğrultusunda DEHB ile rs2242447 arasında (OR=1,03, p=0,641) bir ilişki bulunamamıştır (106). Yakın dönemde 810 kişide (270 çocuk-ebeveyn üçlüsü) yürütülen bir bağlantı analizi çalışmasında 14 noradrenerjik gende 91 SNP'nin haritalaması yapılmış ve G1287A polimorfizminin artmış ailesel geçiş gösterdiği saptanmıştır (151). Klinik yanıt ve yan etkiler ile NET1 geni ilişkisine farmakogenetik bölümünde değinilmiştir.

Alfa 2A Adrenerjik Reseptör Geni (ADRA2A):

Alfa-2 reseptörler presinaptik yerleşimli olup, inhibitör özelliktedir. Alfa-2 reseptörlerin 3 alt tipi bulunmaktadır: A,B ve C (152). Bunlar içinde ADRA2A hem prefrontal kortekste hem de amigdala, hipokampus, locus ceruleus gibi diğer önemli beyin bölgelerinde bulunan en yaygın alt tiptir (153). ADRA2A geni kromozom 10q23-q25 bölgesinde yer almaktadır (154). ADRA2A DEHB'de dikkat çeken aday genlerden olmuştur; çünkü noradrenerjik sistem uyanıklık, dikkatin düzenlenmesi gibi yürütücü işlevlerde rol almaktadır, özellikle medial prefrontal kortekste birçok yürütücü işlevde temel olarak ADRA2A sorumludur, hayvan çalışmalarında noradrenerjik projeksiyonların stimülasyonunun kortikal işlevlerde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir ki; presinaptik alfa-2 reseptör agonisti olan klonidin ve guanfasin 25 yıldan fazla bir süredir DEHB tedavisinde kullanılmaktadır (21, 134, 155-157).

ADRA2A geninde birçok SNP tanımlanmış olmasına karşın, en çok çalışılan 2 SNP genin promotor bölgesinde MspI bölümü diye adlandırılan bir endonukleaz oluşumuyla sonuçlanan C1291G polimorfizmi ve 3'UTR bölgesinde

DraI bölümde yer alan C>G polimorfizmidir(158, 159). DEHB ile C1291G polimorfizmi ilişkisinin incelendiği ilk çalışma 2002’de Xu ve arkadaşları tarafından 94 ailede yürütülmüştür ve bir ilişki saptanmamıştır. Takip eden dönemde günümüze kadar C1291G polimorfizmi ile ilgili yapılmış 10’dan fazla ilişkilendirme çalışmasında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (106, 160-163). 11 araştırmanın değerlendirildiği bir metaanalizde bazı çalışmalardan elde edilen “C1291G polimorfizminde G aleli DEHB ile ilişkilidir” önermesi doğrulanamamıştır (OR=1, p=0,473). Aynı metaanalizde DraI bölümündeki polimorfizm içinde benzer sonuç elde edilmiştir (OR=0,92, p=0,925) (106). Klinik yanıt ve yan etkiler ile ADRA2A ilişkisine farmakogenetik bölümünde değinilmiştir.

Dopamin Beta Hidroksilaz Geni (DBH):

DBH geni kromozom 9q34 yerleşimlidir(164). DBH dopaminin noradrenaline çeviren enzimdir ve dopamin-noradrenalin regülasyonunda önemli görev alır. Bu nedenle DEHB genetiğinde aday gen olmayı hak etmiştir (43, 106) Ayrıca bazı çalışmalarda düşük DBH plazma düzeyinin davranım bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (165). DBH geninde tanımlanmış birçok SNP DBH plazma düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (166, 167). Çin toplumunda yapılan bir çalışmada -1021C>T polimorfizminin %50 daha fazla DBH aktivitesine neden olduğu gösterilmiştir (168). Farklı araştırmalarda tekrarlayan sonuçlar elde edilen rs1108580 ve rs1161115 polimorfizmlerini inceleyen araştırmaların metaanalizinde her iki polimorfizmde DEHB ile ilişkisiz bulunmuştur (106). Öne çıkan bir başka SNP’de TaqI polimorfizmidir. Comings ve arkadaşları ilgili polimorfizmin A1 alelini

DEHB ile ilişkilendirilmişken diğer çalışmalarda A2 aleli ilişkili bulunmuştur(169-171). Başka bir çalışmada Tag1A2alelinin sürekli dikkatte bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (172).

2.1.5.3.4 Serotonerjik Yolak ve İlgili Aday Genler

Serotonerjik sistem dopaminerjik ve adrenerjik sistem kadar popüler olmasa da,dürtüselliğinyolojisinde rol oynaması nedeniyle DEHB genetiğinde incelenmiştir (173) Tablo 3'te verilen aday genlerden Serotonin Taşıyıcı geni (5HTT)ve Serotonin 2A Reseptörü geni (5HT2A) en çok araştırılanlardır.

Tablo 3.Serotonerjik Yolak ta incelenen aday genler

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

Serotonin Taşıyıcı Geni (5HTT/SLC6A4):

5HTT genikromozom 17q11'de yer alır (174). Sinaptikaralıktan presinaptik nörona serotonin geri alımını sağlayan bir protein kodlar (175). 5HTT en çok anteriorsingulat korteks, talamus, amigdala, hipokampus gibi dikkat ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde eksprese olur (176).DAT-KO farelerde serotoninin sakinleştirici etki göstermesi ve 5HTT gen lokusununGWAS'larda en çok örtüşen bölgelerden biri olan 17q11-q12'de yer alması,5HTT genini DEHB için aday gen yapmıştır(74, 121). Bu gende en çok çalışılan uzun yada kısa alellerin oluşumuna neden olan promotor bölgedeki 44 baz çiftlik (bç)insersion/delesyonpolimorfizmidir: 5HTTLPR. Uzun varyant, daha düşük aktif serotonin düzeyiyle sonuçlanan daha hızlı serotonin geri alımına neden olur (177).

DEHB ile ilişkisinin araştırıldığı 19 çalışmanın metaanalizinde 5HTTLPR polimorfizminin uzun alel varyantının DEHB için riskli olduğu doğrulanmıştır (OR=1,1; p=0,004) (106). Önemli bir konuda HTTLPR-DEHB ilişkisinin daha çok kombine tip DEHB’de gösterilmiş olmasıdır (178). 5HTT geninde yer alan bir diğer önemli polimorfizm 2.intronda 17 bç’lik VNTR polimorfizmidir ve STin2 olarak bilinir (179). STin2 polimorfizminin 12R formu 10R formuna göre daha az transkripsiyonla ilişkilidir (180). DEHB-STin2 ilişkisinin incelendiği 9 çalışmanın metaanalizinde 10R formunun DEHB için risk aleli olabileceği önermesi doğrulanmamıştır (OR=1,01, p=0,428) (106).

Serotonin 2A reseptörü geni (5HT2A):

5HTR2A geni kromozom 13q14-q21’de yer alır ve 3 ekson içerir (181). Bu gen G proteiniyle kenetli bir reseptörü kodlar ve bu reseptör protein kinazC aktivitesini azaltan fosfalipazC’yi stimule eder (182).5HT2A en çok hipokampus, amigdala ve nukleusakumbenste eksprese olur (183).5HT2A inhibisyonununundopamin aktivitesinde artışa ve hiperaktiviteye yol açması DEHB için aday gen olmasına yol açmıştır (184). rs6311, rs6313 ve rs6314 bu gende en çok çalışılan 3 polimorfizmdir. Ancak her 3 polimorfizm için yapılan çalışmaların metaanalizinde 3 polimorfizminde DEHB ile ilişkisi doğrulanmamıştır (106).

2.1.5.3.5 Diğer Aday Genler

Asetilkolin Reseptörü 4 (CHRNA4):

20q13.2'de yer alan CHRNA4 geni özellikle frontal bölgelerde eksprese olan bir reseptör kodlamaktadır (185). Bu reseptör 5 alt üiteden oluşan ligand kapılı iyon kanalıdır (38). DEHB tanılı erişkinlerde nikotin uygulamasının işler bellek ve dikkat üzerine olumlu etkisi, DAT1- Knockout farelerde nikotinin artmış motor aktiviteyi azaltması, CHRNA4 geninin DEHB için güçlü bir aday gen olmasını sağlamıştır (186, 187). Bu gende birçok SNP tanımlanmış, DEHB ile ilişkisi çalışılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (142, 188). Bu çalışmaların metaanalizinde anlamlı sonuç bulunmamıştır (106). Dikkat çeken bilgi bazı araştırmacıların CHRNA4 gen polimorfizmlerinin daha çok kombine tip DEHB ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti kümesiyle ilişkili olabileceğini vurgulamalarıdır (189).

Sinaptosomal Assosiyasyon Protein -25 geni (Synaptosomal Associated Protein of 25: SNAP-25):

SNAP-25 kromozom 20p11.2'de haritalanır (190). Bu gen tarafından kodlanan protein, presinaptik sonlanmada nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımında görev alan voltaj duyarlı kalsiyum kanalları ile veziküller arasına yerleşmiş kısa proteinlerinden biridir (2). Kolobomo farelerinde SNAP-25'in tek kopyası olmadığından spontan hiperaktivite davranışlarının gözlenmesi ve motor becerilerde gelişimsel gecikmelerin gözlenmesi SNAP-25 genini araştırılmaya değer kılmıştır (191, 192). SNAP-25 geninde tanımlanan birçok SNP içerisinde rs369287, rs3746544, rs363006 ve rs1051312 polimorfizmleri farklı çalışmalarda en çok tekrarlanan sonuçlara sahiptir (148, 193-195). Bu polimorfizmlerin metaanalizinde tek anlamlı sonuç 3'UTR'de yer alan rs3746544 polimorfizmi için elde edilmiştir (OR=1,15, p=0,030)

(106). Araştırmalarda dikkate değer bir bulgu, DEHB-depresyon birlikteliğinin SNAP-25 geni SNP'leri ile daha güçlü ilişki gösterebileceğidir (193).

Beyinden köken alannörotrofik faktör geni (Brain DerivatedNeurotrophicFactor: BDNF):

BDNF geni kromozom 11p13'te yer alır (196). BDNF,nörogenez ve nöronalplastisitede görev alan nörotrofinler olarak bilinen aileye ait birproteindir (197). Mezolimbik ve mezokortikal yollar dopaminerjik transmisyonunda önemli olduğunun gösterilmesi ve bu yollarda stimulanların etkisini artırması DEHBiçin ilginç bir aday gen olmasını sağlamıştır (198). Bu gendeki en yaygın SNP 66.kodonda yer alan rs6265 (val66met) polimorfizmidir ve beyinde BDNF salımına bağımlı aktivite artışına neden olur (199). Kent ve arkadaşlarının 341 DEHB'li çocuk ve ailesi üzerinde yaptığı çalışmada daha çok paternal kalıtım gösterdiğini saptanmıştır (200). İlgili polimorfizmin DEHB ile ilişkisinin incelendiği 8 çalışmanın metaanalizinde anlamlı sonuç saptanmamıştır (OR=1,01, p=0,406) (106).

2.2 DEHB FARMAKOGENETİĞİ

Farmakogenetik çalışmalar ilaç tedavilerine verilen klinik cevaptaki farklılığın genetik temellerini araştırmaktadır (201). Genel prensip, ilacı metabolize eden enzimlerden, taşıyan proteinlerden ya da ilacın etkilediği reseptörlerden yola çıkarak belirlenen aday gen polimorfizmleri ile görülen yan etkilerin ya da tedavi etkinliğinin ilişkisini araştırmaktır (202). DEHBfarmakoterapisinin etkinliği iyi araştırılmış olmasına karşın, klinik cevaptaki ve ihtiyaç duyulan optimal dozdaki farklılığın genetik temelleri yeterince aydınlatılamamıştır (13).Buradan hareketle, DEHB farmakoterapisinde yaygın olarak kullanılan MPH ve ATX ile ilgili

farmakogenetik çalışmalar gözden geçirilmiş, bu tez çalışmasının da konusu olan CES1, NET1 ve ADRA2A genlerine ayrıntılı değinilmiştir.

2.2.1 Metilfenidat ve İlgili Farmakogenetik alışmalar:

Dopaminerjik yolak:

Plasebo kontrollü ve naturalistik çalışmalarda DAT1 geni 10Raleli daha yüksek oranda semptomatik iyileşme ile, 9R aleli lineer olmayan doz-cevap eğrisi, daha fazla yan etki ile ve daha az iyileşme oranı ile ilişkili bulunmuştur (203-206).Birmetaanlizde 6 naturalistikalışma değerdendirilmiş,10Raleli daha iyi klinik düzelme ilişkili bulunmamıştır (OR=0,46) (207). DRDR4 geni ile ilgili olarak okul ncesi DEHB tedavisi çalışmasında (PATS:Preschool ADHD treatmentstudy) ilginç sonuçlar elde edilmiştir. DRD4 geni 4Raleli için homozigot olanlar MPH tedavisi ile 3 kat daha fazla anormal toplama davranışı göstermişken,7Raleli taşıyanlar 4 kattan daha fazla sosyal çekilme davranışı sergilemiştir (208). Birçok alışmada 7R aleli taşıyanların daha yüksek doz MPH ile optimal düzelme gösterdikleri saptanmıştır (209, 210).

Adrenerjik Yolak:

Tedavi ile ADRA2A geninde yer alan C1291G polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı 106DEHB’li ocuk üzerinde yapılan çalışmada G/G ve G/C aleli taşıyan bireyler G aleli taşımayanlara göre dikkat eksikliği belirti kümesinde daha fazla düzelme saptanmıştır (211).Noradrenerjik yolakların daha çok uyanıklık ve dikkatle ilgili olduğu hipotezinden yola çıkarak kurgulanan bir çalışmada, 59 DEHB-DE tanılı ocuk alınmış, C1291G polimorfizmleri incelenerek G aleli (+) ve

(-) şeklinde iki gruba ayrılmış, MPH ile 4 haftalık tedavi sonrası SNAP-IV dikkatsizlik skorunda %50'den fazla iyileşme görülenlerin oranı G (+) grupta %72,5 iken, G (-) grupta %47,4 olarak bulunmuştur (212). Kore'de yapılan bir diğer çalışmada, 114 DEHB'li çocuk 8 haftalık MPH tedavisinden sonra DEHB Değerlendirme Ölçeği (AttentionDeficitHyperactivityDisorderRatingScala) ile değerlendirilmiş, %50 den fazla iyileşme görülenlerin oranı G/G alelinde %76,9 iken G/C ve C/C olanlarda sırasıyla %46,0 ve %41,7 olarak saptanmıştır (213).

NET1 geninde G1287A polimorfizmini inceleyen Yang ve arkadaşları A/A genotipine sahip bireylerin G/A ve G/G genotipine sahip bireylere göre MPH tedavisine daha kötü cevap verdiklerini saptamıştır (26). Song ve arkadaşları G1287A polimorfizminde benzer bir sonucu küçük bir farkla belirlemiştir. 114 DEHB'li çocuğun 8 haftalık tedavi sonrası MPH tedavisine cevabı incelenmiş, G/G genotipi G/A ve A/A grubuna göre daha iyi tedavi cevabı ile ilişkili bulunmuştur (214). 87 DEHB'li çocuk üzerinde yapılan benzer desenli bir çalışmada, G/G genotipine sahip G1287A polimorfizimli olguların G/A ve A/A grubuna göre Sürekli Performans Testi'nde (CPT) daha az yanlış pozitif cevap verdiği saptanmıştır (215). Bu bulgular G alelinin DEHB'de davranışı durdurabilme eksikliğine karşı koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (215). Daha önce tedavi almamış 101 DEHB'li çocuk üzerinde yürütülen bir araştırmada işitsel/görsel seçici dikkat testleri ve CPT kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası tepki süreleri hesaplanmış, A aleli frekansı ile tepki süresindeki uzama arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (216). Sekiz hafta süreyle uzun etkili MPH tedavisinden sonra klinik gidişi değerlendiren başka bir çalışmada, G1287A polimorfizminde içeren 5

SNP araştırılmış, hiç biri tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmamıştır (217). Son olarak görüntüleme ve genetiğin birleştirildiği bir çalışmada, G/G genotipi taşıyan olguların diğer alelleri taşıyanlara göre 8 haftalık MPH tedavisinden sonra sağ inferior ve sol orta temporalgirusta daha fazla perfüzyon gösterdikleri, G/G alelini taşıyanların tedaviye cevabının daha iyi olduğu belirlenmiştir (218).

Metabolik Yolak:

DEHB farmakogenetik araştırmacıları MPH hedef reseptörleri ve taşıyıcıları ile daha çok ilgilenmiş, MPH metabolizması ile ilgili araştırmalar oldukça sınırlı sayıda kalmıştır. MPH metabolizması ile ilgili bilinenlerin etki mekanizması ile ilgili bilgi birikimine göre daha kısıtlı olmasının bu durumda rol oynayabileceği düşünülmektedir (219).

Metilfenidatkaraciğerde CES1 enzimi ile hidrolize uğrayarak inaktifmetaboliti olan ve idrarla atılan ritalinikasite dönüşür (220).CES1 geni kromozom16q13-q22.1 bölgesinde yer almaktadır. Yaklaşık 30 bç'lik 14 eksondan oluşmaktadır (221). CES1 geni, yine 16.kromozomda yer alan NET1 genine yaklaşık 99 kbç'lik mesafede yerleşiktir ve iki gen arasındaki yakınlık DEHB'de olası bağıntı dengesizliği açısından dikkat çekmektedir (222).CES1 gen ekspresyonu açısından yaş grupları ve cinsiyetler arasında farkbulunmamıştır (223). Buna karşın bireylerin CES1 enzim aktivite düzeyleri arasında önemli farklılıklar gözlenmektedir (224). Alkolün, aripiprazol, fluoksetin, thioridazin gibi bazı ilaçların, çevre kirliliğinin ve genotipik varyasyonlarınCES1 enzim aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir(255).

CES1 geninde 30'dan fazla SNP tanımlanmış olmakla birlikte, Zhu ve arkadaşları tarafından tanımlanan 2 SNP önemli derecede azalmış enzim aktivitesine ve artmış kan MPH düzeyine neden olmaktadır(224). Bunlardan ilki 6.eksondaki 260.kodonda meydana gelen çerçeve kayması mutasyonu olup prematur stop kodonla sonlanmaktadır ve Asp260fs olarak bilinmektedir. Diğeri ise 4.eksondaki 143.kodonda meydana gelen G>A polimorfizmidir ki glisin yerine glutamikasitin geçmesiyle sonuçlanmakta ve Gly143Glu olarak bilinmektedir (224). Her iki mutasyonda CES1 enziminin MPH'a karşı hidrolitik aktivitesinin neredeyse tamamen kaybolmasına neden olmaktadır (224). Tüm etnik kökenler birlikte değerlendirildiğinde her iki polimorfizmde nadir görülmektedir ve yaygınlıkları Gly143Glu için %5'ten küçük ve Asp260fs için %1'den küçüktür(224).

Bruxel ve arkadaşları CES1 geninde 213 DEHB'li çocukta -75T>G polimorfizmini incelemiş, G aleli taşıyanların T aleli yönünden homozigot olanlara göre 3.47 kat daha fazla iştahsızlık gösterdiğini saptamıştır (226). Nemoda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 122 DEHB'li olgunun tedaviye cevabı ile Gly143Glu polimorfizmi ilişkisi incelenmiş, olgular tedaviye cevap verenler ve vermeyenler şeklinde gruplandırıldığında, Gly/Glu heterozigotalel taşıyanların oranları açısından fark çıkmamıştır. İlginç bulgu ise, Gly/Glu heterozigotalelini ($n=5$) taşıyanların Gly/Gly homozigotlara ($n=85$) göre anlamlı derecede daha az MPH dozuna ihtiyaç duymuş olmasıdır ($0,410 \pm 0,127$ 'ye karşı $0,572 \pm 0,153$ mg/kg, $p=0,022$) (227). Son olarak; CES1 geninde yer alan 7 SNP'nin değerlendirildiği bir çalışmada, rs2244613 ve rs20022577 ile yan etki değerlendirme ölçeğinde yer alan üzüntü arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (222).

2.2.2 Atomoksetin ve İlgili Farmakogenetik Çalışmalar:

ATXDEHB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış yeni bir ajandır ve seçici NET inhibitörüdür. Terapotik etkinliği yaklaşık 4.haftada başlamakta ve 8. haftanın sonuna kadar çekirdek belirtilerde azalma devam etmektedir. DEHB'deki etki büyüklüğü 0.71 dolayındadır (135, 136). Buna karşın klinik cevapta olası genetik varyasyonlardan kaynaklanan belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir (228). Ramoz ve arkadaşlarının iki bağımsız kohort araştırmasında, NET1 geninden 108 (n=160) ve CYP2D6 geninden 6 SNP (n=105) ile ATX tedavisine klinik cevap arasındaki ilişki incelenmiş, CYP2D6 gen polimorfizmleri için herhangi bir ilişki bulunmazken, tedaviye iyi ve kötü cevap veren gruplar arasında NET1 geninde yer alan 20 SNP'deanlamli farklılık saptanmıştır (229).Anlamli farklılık bulunan 20 SNP'ninNET1 geninin 4 ila 9.ekzonu arasında yer alması nedeniyle, bu bölge tedaviye cevapla ilişkili kısım olarak tanımlanmıştır (229). CYP2D6 varyasyonuna göre hızlı metabolize ediciler (n=559) ve yavaş metabolize ediciler (n=30) olarak iki gruba ayrılan büyük örneklemli bir çalışmada, 6 haftalık ATX tedavi sonrası yavaşmetabolize edenlerin daha fazla klinik düzelme gösterdikleri, fakat aynı zamanda kalp hızında ve kan basıncında daha fazla artış gösterdikleri saptanmıştır (230). Çin'de yapılan, 111 DEHB'li çocuk üzerinde NET1, ADRA2 ve ADRA1 genlerinden seçilen 12 SNP ile ATX tedavisine cevap ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, hastalar tedaviye cevap veren (n=81) ve vermeyenler (n=30) olarak

gruplandırılmış, NET1 geninde yer alan rs3785143 polimorfizmi tedaviye cevapla ilişkili bulunmuştur (25).

2.3 DEHB GENETİĞİ İLE İLGİLİ TÜRKİYE’DE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Türkiye atıf dizini, YÖK tez tarama sayfası ve diğer arama motorları ve “genetik”, “dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu” ve “DEHB” terimleri girilerek taranmış, ulaşılan yayınlar Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6’da özetlenmiştir

Tablo 4. DEHB Genetiği Konusunda Ülkemizde Yapılan Aile - Kardeş - Komorbidite Çalışmaları

<i>Çalışma Ekibi</i>	<i>Vaka (n)</i>	<i>Kontrol(n)</i>	<i>Sonuç</i>
Varolgüneş (1999)	40	28	DEHB’li çocukların annelerinde çocuklukta DEHB belirtileri daha sık ($p<0,05$) [231]
Güçlü ve ark. (2004)	236	230	DEHB’li çocukların ebeveynlerinde suç işleme ve alkol kullanımı kontrol grubundan yüksek ($p<0,05$) [44]
Aydın ve ark. (2006)	69	32	DEHB’li çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı kontrol grubundan yüksek: %39,1 ve %12,5 ($p<0,05$) [46]
İmren(2010)	49	50	DEHB’li çocukların kardeşlerinde DEHB, enürezis, kaygı bozukluğu daha sık ($p<0,05$) [232]
Aktepe(2011)	153	-	%89,5 eş tanı, en sık KOKGB (%60,7) [233]
Şimşek ve ark. (2012)	63	65	DEHB’li çocukların anneleri tüm alt ölçeklerde kontrol grubundan daha yüksek puan alıyor ($p<0,05$) [234]
Hergüner ve ark. (2012)	133	-	%73,7 eş tanı, en sık KOKGB (%43) ve kaygı bozuklukları (%41,4) [235]

Tablo 5. DEHB Genetiği Konusunda Ülkemizde Yayınlanan Gözden Geçirme Yazıları

<i>Çalışma Ekibi</i>	<i>Konu</i>	<i>Sonuç</i>
Ercan ve ark. (1998)	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik Etmenler	DB + DEHB birlikteliği gibi belirli klinik grupların genetik incelemesi daha fazla yarar sağlar ve multidisipliner çalışma sonuçları gereklidir (236).
Akgün ve ark. (2011)	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu	Genetik çalışmalarda daha homojen gruplar elde etmek için hastaların DSM-IV alt tiplerine göre değil, eş tanı ve ergenlikteki devamlarına göre ayrılmaları daha uygundur (52).
Güney ve ark. (2011)	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları	Farklı eş tanıli durumlardaki araştırmalar, hem hastalığın nörobiyolojik kökenlerini anlamada hem de tedavi seçiminde önemli veriler sağlar (6).

Tablo 6. DEHB Genetiği Konusunda Ülkemizde Yapılan Aday Gen Çalışmaları

<i>Çalışma Ekibi</i>	<i>Vaka (n)</i>	<i>Kontrol (n)</i>	<i>Aday Gen</i>	<i>Sonuç</i>
Tahir ve ark. (2000)	72	-	COMT	DEHB ile COMT polimorfizmi arasında ilişki yok (237).
Tahir ve ark. (2000)	111	-	DRD4 DRD5	DRD4 7R alelikomorbidite ile negatif ilişkili ve MPH tedavisine daha iyi cevapla ilişkili (238).
Curran ve ark. (2001)	111	-	DAT1	DEHB ile DAT1 polimorfizmi arasında ilişki yok (125).
Zoroğlu ve ark. (2002)	71	128	SLC6A4	Homozigot ve heterozigot l genotipi ile DEHB arasında anlamlı ilişki var (179).
Zoroğlu ve ark. (2003)	70	100	5HT2A	- T102C ve 1438 G/A polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki yok (239).
Güney (2009)	50	50	DRD4 5HT2A	DRD4 2R aleli kötü klinik sonlanımla ilişkili (240).
Herken ve ark. (2009)	79	73	SNAP-25	SNAP-25 MnlI polimorfizmiyle DEHB arasında ilişki var (241)
Tüfekçi (2009)	39	-	MTHFR	DEHB ile MTHFR polimorfizmi arasında ilişki yok (242)
Gürsoy (2010)	47	46	COMT	Val/Val genotipi kontrol grubunda daha sık, ancak olgu grubunda Val/Met genotipi DEHB ile ilişkisiz (243).
Sevinç ve ark. (2010)	79	75	DRD4 DRD3 DAT1	DRD4 7R aleli, DRD3 Ser9Gly genotipi ve DAT1 VNTR polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki yok (244).
Bacanlı (2011)	201	100	DRD4 DAT1	DEHB ile DRD4 7R aleli, DAT1 10R aleli ve iki genin birlikte bulunduğu durumlar ile DEHB arasında ilişki yok (245).
Kenar (2011)	60	60	VAMP 2 Sintaksin 1A Sinapsin III	VAMP2 geni Ins/Del polimorfizmi, Sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi ve Sinapsin III geni - 631 C>G polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki var (246).
Öner ve ark. (2011)	31	-	SNAP-25	MPH tedavisine bağlı beyinde gerçekleşen hemodinamik değişiklikler ile SNAP-25 polimorfizmleri arasında ilişkili var (247).
Pazvantoğlu ve ark. (2012)	228	109	NET1	rs2242247 polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki var (248).
Ünal ve ark (2012)	60	-	SNAP-25	Ddel T/T genotipi ve MnlI G/G genotipi taşıyan olgularda MPH tedavisi sonrası anteriorsingulat kortekste NAA düzeylerindeki artış anlamlı (249).
Taner (2012)	100	81	GNAL	rs8095592 ve rs3892113 polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki yok; ailesinde DEHB öyküsü olanlarda rs8095592 polimorfizminin G/G genotipi daha sık (250).
Karakaş (2012)	191	164	miRNA yolağında yer alan 11 SNP	rs1640299 ve rs595961 polimorfizmleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki var (251).

Bu tez çalışması verilen bilgiler ışığında iki aşamalı olarak planlanmıştır. Birinci aşama moleküler genetik ilişkilendirme çalışmasıdır. Diğer toplumlarda DEHB ile ilişkilendirilmiş ancak ülkemizde henüz araştırılmamış olan CES1, NET1 ve ADRA2A genlerinde sırasıyla yer alan Gly143Glu, G1287A ve -1291C>G polimorfizmlerinin Türkiye toplumunda DEHB'li hastalardaki sıklığının saptanması ve belirtilen polimorfizmler ile DEHB arasında olası ilişkilerin belirlenmesi amaçlanmıştır. İkinci aşama yalnızca hasta grubunda yapılmış naturalistik farmakogenetik çalışmadır. Bu aşamada hastalar DEHB tipi, altı aylık takipte DEHB belirti kümelerinin ayrı ayrı düzelme oranları, tedaviye cevap, yan etki, KOKGB birlikteliği gibi kriterlere göre alt gruplara ayrılmış, belirtilen polimorfizmlerin alt gruplarda dağılımı incelenerek genotipik yapının klinik yansımalarının araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Bu araştırmanın birinci bölümü Gazi Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Eylül - Aralık 2012 tarihleri arasında ilk kez DEHB tanısı alan ve ilaç tedavisi başlanmasına karar verilen hastalarda CES1, NET1 ve ADRA2A genlerinde sırasıyla yer alan Gly143Glu, G1287A ve C1291G polimorfizmleri ile DEHB arasında olasılığının belirlenmesi amacıyla genotiplerin frekanslarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. İkinci bölümü polimorfizmlerin olası klinik yansımalarının belirlenmesi amacıyla aynı hastalarda Haziran 2013 tarihine kadar yürütülmüş naturalistik farmakogenetik izlem çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmanın örneklemi, Gazi Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 114 DEHB olgusu ve 83 sağlıklı çocuk oluşturmaktadır.

3.2.1. Vaka Grubunun Seçimi

Çalışmaya dâhil edilen vakalar, Gazi Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran olgulardır. Bir çocuk psikiyatri asistanı tarafından yapılan değerlendirme sonrasında DEHB tanısı düşünülen ve çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan olgular ve ailelerine

araştırma anlatılmıştır. Olgular; ailelerinden araştırma için yazılı onamformu alındıktan ve 12 yaşından büyük olanlar sözel olarak onam verdikten sonraalışmaya dâhil edilmiştir.çalışmaya dâhil edilen olgular araştırmanın yürütücüsü ocuk psikiyatrisi ğretim yesi tarafından ikinci kez değerlendirmeye alınmış, DSM-IV-TR'ye göre DEHB tanısı doğrulanen olgulara araştırmanın sorumlusu ocuk psikiyatri asistanı tarafından K-SADS-PL uygulanmıştır. Sonuç olarak her olgu için klinik tanı,aile ve çocukla yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme, aile/öğretmenler tarafından doldurulan ölçekler ile konulmuştur.

Dâhil Etme Kriterleri:

-6-12 yaş aralığında K-SADS-PLve DSM-IV-TR ile tanı konulmuş Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu bulunması, uygulanan K-SADS-PL sonucu KOKGB dışında başka herhangi bir psikiyatrik ek tanı bulunmaması,

- Herhangi bir nörolojik/kronik hastalık tanısının olmaması,
- Toplam IQ skorunun 90'da büyük olması,
- Ailesinin ve çocuğun çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve onam formunun ailesi tarafından imzalanması olarak belirlenmiştir.

Dışlama Kriterleri:

- KOKGB dışında ek psikiyatrik hastalık tanısı varlığı,
- Herhangi bir nörolojik/kronik hastalık varlığı,
- Toplam IQ skorunun 90'ın altında olması,
- Ailesi ya da kendisi tarafından çalışmaya katılmanın istenmemesi olarak belirlenmiştir.

Hasta grubuna seçilen olguların tedavi öncesi Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği (CÖDÖ) puanları ve diğer psikometrik değerlendirmeleri kaydedilmiş, olguların farmakoterapisi başlanmış, her olgu tedavinin 1., 3. ve 6. ayında araştırmanın sorumlu asistan hekimi tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Her visitte CÖDÖ puanları kaydedilmiş, yan etkiler açık uçlu sorularla sorgulanmıştır. Gerektiği durumlarda tedavide doz artırımı, ilaç değiştirilmesi ya da ilaç kesilmesi gibi revizyonlara gidilmiştir.

3.2.2. Kontrol Grubunun Seçimi

Kontrol grubu, Gazi Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne ergenlik sorunları, aile içi ilişki sorunları, okulla ilgili uyum sorunları ya da benzeri danışmanlık gerektiren sorunlarla başvuran; ancak yapılan klinik inceleme ve psikometrik testler sonrasında herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan olgular arasından araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılan ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren 6-12 yaş arası DEHB grubuyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip 83 olgudan oluşmaktadır.

3.3. Veri Toplama Araçları

Bu araştırmada kullanılan başlıca araçlar şunlardır:

1.Olgu Rapor Formu:Bu çalışma için hazırlanmış olup, hasta ve kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin kendileri ve ebeveynleri ile yapılan görüşme ile doldurulmuştur.Deneğin yaşı, eğitim durumu (sınıfı), kilosunu, DEHB alt tipi, DEHB

için deneğin kullandığı ilaç ve dozu, kontrol visitlerinde tedavide yapılan revizyonlar ve görülen yan etkiler her olgu için ilgili forma kaydedilmiştir.

2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY; Turkish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-K-SADS-PL):Hasta grubunda yer alan olguların DEHB tanısını ve ek tanılarını saptamak amacıyla kullanılmıştır. Tanılar araştırmannın sorumlu asistan hekiminin ebeveynlerden biri ve hasta ile ayrı ayrı yaptığı görüşmeler sonrasında, araştırmannın yürütücü öğretim üyesinin klinik değerlendirmesi de sağlanarak konulmuştur. Ölçek, çocuk ve ergenlerde (6-18 yaş) geçmişteki ve şu andaki psikopatolojileri saptamak amacıyla, Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (252). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Gökler ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (253). Görüşmeyi yapan çocuk psikiyatristi bu yarı yapılandırılmış görüşme için eğitim ve sertifika sahibidir.

3.Conners Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ):Conners tarafından geliştirilen (254), Goyotte ve arkadaşları tarafından tekrar gözden geçirilen bu ölçek (255), Dereboy ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (256). Ölçekte çocuğun okulda yaşadığı hiperaktivite, dikkat eksikliği ve davranım sorunlarına yönelik sorular bulunmakta ve öğretmenlerin bunların sıklığını derecelendirmesi istenmektedir. Bu çalışmada polimorfizmlerin klinik özelliklerle olası ilişkilerini incelemek amacıyla kullanılmıştır.

4. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised/ WISC-R): 1949 yılında Wechsler tarafından geliştirilen ve 1974 yılında yeniden düzenlenerek (WISC-R) uygulanabildiği yaş grubu 6 ile 16 arasına çıkarılan ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Savaşır ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (257, 258).

3.4. Gen Analizi

Moleküler analizler Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Kan Örneği Toplanması

5 ml periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp, izolasyon aşamasına kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.4.2. Genomik DNA'nın saflaştırılması

Kan örneklerinden genomik DNA saflaştırma işlemi Heliosis DNA saflaştırma kiti kullanılarak aşağıda yazılı protokole göre yapılmıştır.

1. 1,5 ml'lik ependorf tüpüne; 1,2 µl kırmızı kan hücresi (RBC) lizis çözeltisi ve 300 µl kan örneği eklenmiştir.
2. 5 dk. -20 °C'de bekletildi. Üç dakika 10.000x rpm. de santrifüj edildi. Üstte kalan kısım atılmıştır.
3. Çökelti üzerine 1 ml RBC lizis çözeltisi eklenip karıştırılmıştır. 5 dk. -20 °C'de bekletilmiştir.

4. 3 dk 10.000 x rpm de santrifüj edildi. Üstte kalan kısım atılmıştır.
5. Çökelti üzerine 400 µl DNA lizis çözeltisi eklenerek 5-6 kez pipetaj yapılarak karıştırılmıştır.
6. Karışım 10 dk 65 °C'yi takiben 2 dk +4 °C'de bekletildi. Tüpler spin santrifüj edilmiştir.
7. Üzerine 500 µl DNA'yı çöktürme çözeltisi eklenerek karıştırılmıştır.
8. 15 dk 13.000 x rpm'de santrifüj edildi. Üstte kalan kısım atılmıştır.
9. Üzerine 500 µl DNA yıkama çözeltisi eklenmiştir. 5 dk 13.000 x rpm'de santrifüj edilmiştir. Üstte kalan kısım pipetle alınarak atıldı. 10-15 dk oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.
10. 100 µl DNA örnek seyrelti çözeltisi eklenmiştir. 65 °C'de 10 dakika bekletilmiştir. Genomik DNA kullanıma hazır hale gelmiştir.

3.4.3. CES1 Geni Gly143Glu (rs71647871) Polimorfizminin Belirlenmesi

CES1 geni, Gly143Glu polimorfizmini içeren bölge özgül primerler eşliğinde çoğaltılmıştır.

3.4.3.1. Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmini içeren CES1 Gen Bölgesinin Çoğaltılması

Aşağıda belirtilen primerler kullanılarak 251 bp'lik bölge PCR ile çoğaltılmıştır. Seçilen primerlerin genomdaki yerleşimleri aşağıdaki Şekil 1'de gösterilmiştir.

CES1F (Forward Primer) 5'-CCC Agg TgA Tgg TgT ggA T-3'

CES1R (Reverse Primer) 5'-gCC TTA CTg Tgg AAC CTA gCT AAg C-3'



Şekil 1. CES1 gen bölgesini çoğaltan primerler ve bölgenin genomdaki yerleşimi. Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmi için kullanılan *AluI* restriksiyon enzimi ve kesim yeri. Referans:ENSG00000198848 giriş no'lu dizi.

CES1 gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan malzemelerin oranları

Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. CES1 gen bölgesi PCR karışımı

	Stok	Son derişimi	Total Hacim: 50 µl
dH ₂ O	-	-	35.3 µl
PCR tamponu	10x	1x	5 µl
MgCl ₂	25 Mm	1.5 Mm	3 µl
dNTP	10 mM	100 µM	0.5 µl
CES1F	100 pmol/µl	50 pmol/µl	0.5 µl
CES1R	100 pmol/µl	50 pmol/µl	0.5 µl
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	1.0 U/µl	0.2 µl
DNA	-	-	5 µl

PCR tepkime karışımı tablodaki miktarlara göre hazırlanmıştır. Tablo 7'deki oranlar bir örneğe göre olduğundan, PCR tepkime karışımı hazırlanacak örnek sayısı ile tablodaki oranlar çarpılarak hazırlanmıştır. Hafif vorteks ve spin santrifüj yapılmıştır. Karışım PCR tüplerine dağıtıldıktan sonra saflaştırılan genomik DNA

örneğinden 5 µl eklenmiştir. Otomatik ısı döngü cihazında Tablo 8’de belirtilen programa göre PCR tepkimesi uygulanmıştır.

Tablo 8:CES1 PCR programı

	Derece	Süre		Döngü Sayısı
Ayrılma	94°C	5dk	}	1
	94°C	30 sn		
Primer Bağlanması	55°C	45 sn		30
Zincir Uzaması	72°C	45 sn		
Zincir Uzaması	72°C	5 dk		1

Çoğaltılan PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.4.3.2. Agaroz Jel Hazırlanışı

%2’lik agaroz jel hazırlamak için 2 g agaroz hassas terazide tartılmıştır. Üzerine 100 ml 1x TBE çözeltisi konuldu. Mikrodalga fırında erimesi sağlanmıştır. Sıcaklık 60 °C’ye düşünce 4 µl etidyum bromür eklenmiştir. Hazırlanan karışım elektroforez tepsisine dökülmüştür. Jel polimerize olduktan sonra yatay elektroforez tankına yerleştirilmiştir. PCR ürününden 10 µl alınarak, 3 µl orange G jel yükleme boyası ile karıştırılmıştır. Örnekler yüklendikten sonra moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dakika 100 volt sabit akımda yürütülmüştür.

Ultraviyole (UV) transluminator altında moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırılarak istediğimiz büyüklüğe denk gelen bandlar aranarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar kırmızı filtre altında jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenmiştir. Diğer bölgeler içinde agaroz jel aynı şekilde hazırlanmıştır.

Enzim kesimi sırasında kullanılan jeller için hazırlanacak olan agaroz jelin yüzdesine göre eklenecek olan agarozun miktarı ayarlanmıştır. (Örneğin % 3'lük agaroz jel hazırlamak için 3 g agaroz 1x TBE çözeltisinin içine eklendi)

3.4.3.3. CES1 Genine ait PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Değerlendirilmesi

PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon sonrası örnekler %2'lik agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dk 100 volt sabit akımda yürütülmüştür. Jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilmiştir.

3.4.3.4. CES1 Geni PCR Ürünlerinin AluI Restriksiyon Enzimi ile Kesimi

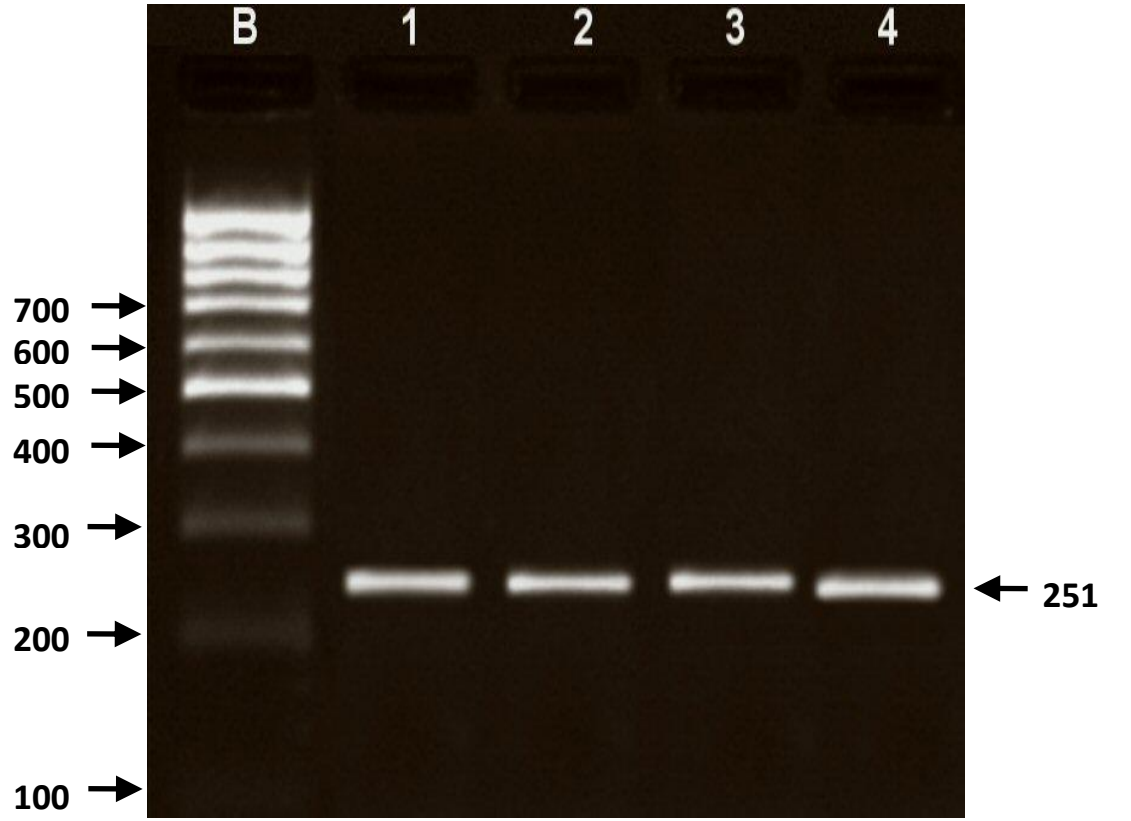
AluI, çift zincirli DNA'yı 5'-AG[↓]CT-3'dizisinden tanıyarak kesim yapar. PCR tepkimesi sonrası 251 bp'lik PCR ürünü *AluI* restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Bu bölgede guanin (G) içeren allel *AluI* enzimi için kesim noktası içermez. Adenin (A) içeren allel ise ilgili enzim için kesim noktası taşımaktadır. Guaninden adenine (G→A) bir nükleotit değişimi olması halinde *AluI* enziminin tanıdığı bölge oluşur ve kesim gerçekleşir. Dolayısı ile enzim kesiminden sonra nükleotit değişimi olan (AA) bireylerde 168, 32, 27, 19 ve 5 bp'lik bantlar, her iki allelinde nükleotit değişimi taşımayan (GG) bireylerde 200, 27, 19 ve 5 bp'lik bantlar, heterozigot (GA) bireylerde ise 200, 168, 32, 27, 19 ve 5 bp'lik bantlar oluşur.

3.4.3.5. Deneyin Yapılışı

1. 0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PCR ürünü konulmuştur.
2. 17 µl son hacim içerisinde 10 U *AluI* restriksiyon enzimi ve 1 µl 10X Neb Buffer 4 [50 mM potassium acetate, 20 mM Tris-acetate, 10 mM magnesium acetate, 1 mM dithiothreitol (pH 7.9 25°C)] tamponu eklenmiştir.
3. 37 °C'de bir gece kuru ısıtıcı blokta inkübe edilmiştir.
4. İnkübasyon sonrası tüplerin içine 5 µl Orange G jel yükleme boyası eklenmiştir.
5. % 3'lik agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 35 dk 100 volt sabit akımda yürütülmüştür. Jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilmiştir.

3.4.3.6. CES1 Gly143Glu (rs71647871) Polimorfizmini İçeren Bölgeye Ait PCR Ürünleri

Belirtilen şartlarda gerçekleştirilen PCR işlemi sonucunda, Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmini içeren 251 baz çifti (*AluI* restriksiyon kesim noktası içeren)uzunluğundaki PCR ürünleri, elektroforez yöntemi ile % 2'lik agaroz jelde yürütülerek moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırılmıştır. Şekil 2'de PCR ürünleri jel elektroforezine ait fotoğrafları verilmiştir.

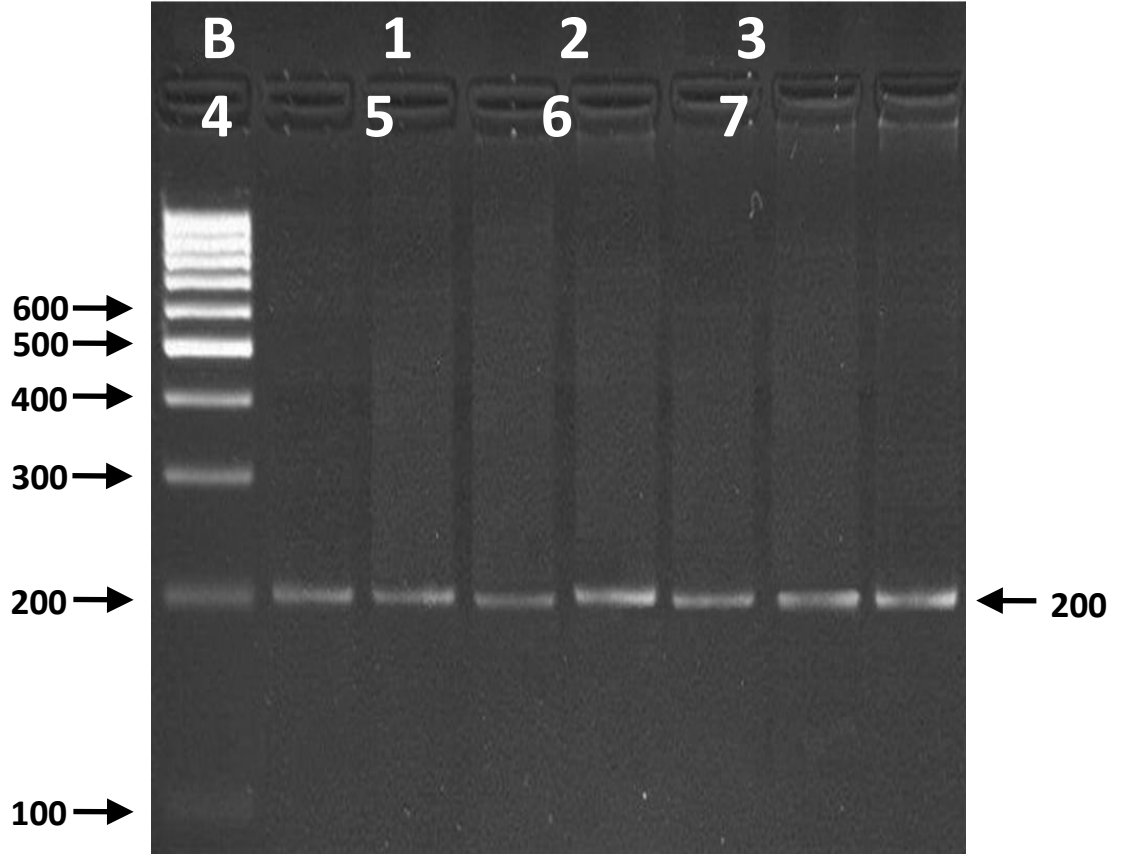


Şekil 2. Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmini içeren bölgeye ait PCR ürününün % 2'lik agaroz jel elektroforezi görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. Kuyularda 251 bç'lik PCR ürününün oluşturduğu bantlar görülmektedir.

3.4.3.7. Gly143Glu (rs71647871) Polimorfizmine Ait Enzim Kesimleri

DEHB ve kontrol grubuna ait 251 bç'lik PCR ürünleri AluI restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Restriksiyon enzim kesimi sonrası ürünler %3'lük agaroz jelde yürütülmüştür. Enzim kesiminden sonra nükleotit değişimi olmayan (GG) bireylerde 200, 27, 19 ve 5 bç'lik bantlar belirlendi. GA ve AA genotipleri hasta ve kontrol grubunda gözlenmemiştir. 100 bç'lik bant'ın altındaki bantlar jelde görülmediği için değerlendirme diğer bantlara göre yapılmıştır. Şekil 3'te ilgili polimorfizme ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarını gösteren jel

fotoğrafı verilmiştir.



Şekil 3. Gly143Glu (rs71647871) polimorfizmine ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarının % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. 1,2,3,4,5,6,7 no'lu kuyu: GG genotipi.

3.4.4. ADRA2A Geni C1291G (rs1800544) Polimorfizminin Belirlenmesi

ADRA2A geni C1291G polimorfizmini içeren bölge özgül primerler eşliğinde çoğaltılmıştır.

3.4.4.1. C1291G (rs1800544) polimorfizmini içeren ADRA2A Gen

Bölgesinin Çoğaltılması

Aşağıda belirtilen primerler kullanılarak 216 bp'lik bölge çoğaltılmıştır. Bölgeyi çoğaltmak üzere seçilen primerlerin genomdaki yerleşimleri aşağıda yer alan Şekil 4' te gösterilmiştir.

ADRA2AF (Forward Primer) 5'-TCA CAC Cgg Agg TTA CTT CCC TCg-3'

ADRA2AR (Reverse Primer) 5'-ggT ACC TTg AgC TAg AgA CT-3'



Şekil 4. ADRA2A gen bölgesini çoğaltan primerler ve bölgenin genomdaki yerleşimi. C1291G (rs1800544) polimorfizmi için kullanılan MspI restriksiyon enzimi ve kesim yeri. Referans: ENSG00000150594 giriş no'lu dizi.

ADRA2A gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan malzemelerin oranları aşağıdaki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9.ADRA2A gen bölgesi PCR karışımı

	Stok	Son derişimi	Total Hacim: 50 µl
dH ₂ O	-	-	35.3 µl
PCR tamponu	10x	1x	5 µl
MgCl ₂	25 mM	2.5 mM	3 µl
dNTP	10 mM	100 µM	0.5 µl
ADRA2AF	100 pmol/µl	50 pmol/µl	0.5 µl
ADRA2AR	100 pmol/µl	50 pmol/µl	0.5 µl
<i>Taq</i> DNA polimeraz	5 U/µl	1.0 U/µl	0.2 µl
DNA	-	-	5 µl

PCR tepkime karışımı tablodaki miktarlara göre hazırlanmıştır. Tablodaki oranlar bir örneğe göre olduğundan PCR tepkime karışımı hazırlanacak örnek sayısı ile tabloda belirtilen oranlar çarpılarak hazırlanmıştır. Hafif vorteks ve spin santrifüj yapılmıştır. Karışım PCR tüplerine dağıtıldıktan sonra saflaştırılan genomik DNA örneğinden 5 µl eklenmiştir. Otomatik ısı döngü cihazında Tablo 10'da belirtilen programa göre PCR tepkimesi uygulanmıştır.

Tablo 10: ADRA2A PCR programı

	Derece	Süre	Döngü Sayısı
Ayrılma	94°C	5dk	1
	94°C	30 sn	35
Primer Bağlanması	58°C	45 sn	
Zincir Uzaması	72°C	45 sn	
Zincir Uzaması	72°C	5 dk	1

Çoğaltılan PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.4.4.2. ADRA2A Geni PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Değerlendirilmesi

PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon sonrası örnekler %2'lik agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dk 100 volt sabit akımda yürütülmüştür. Jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilmiştir.

3.4.4.3. ADRA2A Geni PCR Ürünlerinin MspI Restriksiyon Enzimi ile Kesimi

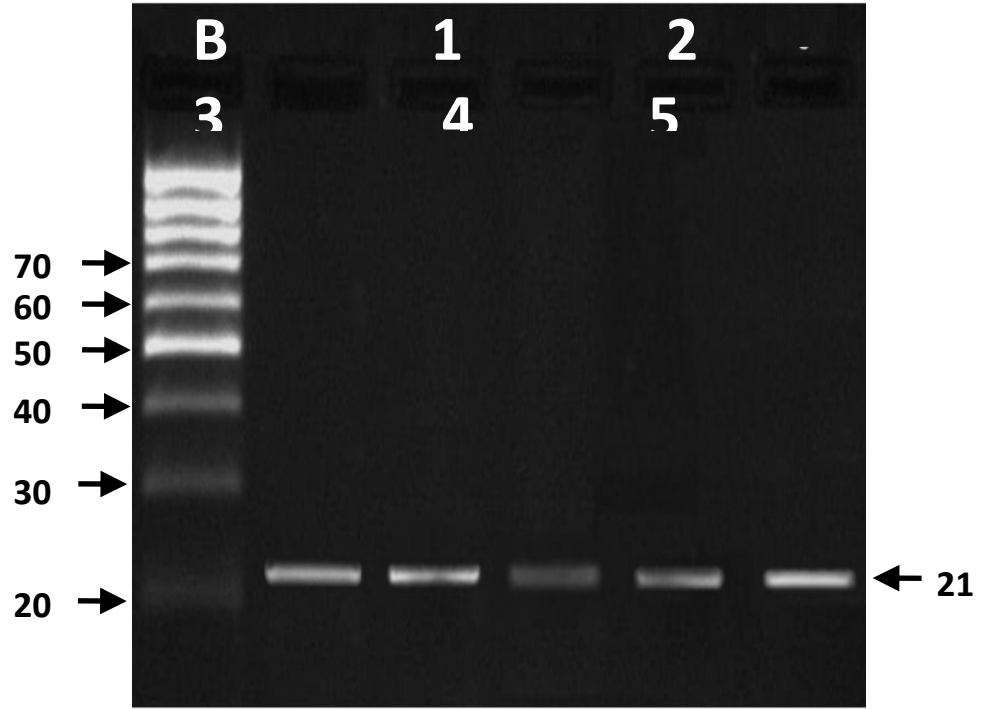
MspI, çift zincirli DNA'yı 5'-C[↓]CGG-3' dizisinden tanıyarak kesim yapar. PCR tepkimesi sonrası 216 bp'lık PCR ürünü *MspI* restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Bu bölgede guanin (G) içeren allel *MspI* enzimi için kesim noktası içerir. Sitozin (C) içeren allel ise ilgili enzim için kesim noktası taşımamaktadır. Guaninden sitozine (G→C) bir nükleotit değişimi olması halinde *MspI* enziminin tanıdığı bölge kaybolur ve kesim gerçekleşmez. Dolayısı ile enzim kesiminden sonra nükleotit değişimi olan (CC) bireylerde 175, 35 ve 6 bp'lık bantlar, her iki allelinde nükleotit değişimi taşımayan (GG) bireylerde 120, 55, 35 ve 6 bp'lık bantlar, heterozigot (GA) bireylerde ise 175, 120, 55, 35 ve 6 bp olmak üzere beş bant oluşur.

3.4.4.4. Deneyin Yapılışı

1. 0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PCR ürünü konulmuştur.
2. 17 µl son hacim içerisinde 10 U *MspI* restriksiyon enzimi ve 1 µl 10X Neb Buffer 4 [50 mM potassium acetate, 20 mM Tris-acetate, 10 mM magnesium acetate, 1 mM dithiothreitol (pH 7.9 25°C)] tamponu eklenmiştir
3. 37 °C'de bir gece kuru ısıtıcı blokta inkübe edilmiştir.
4. İnkübasyon sonrası tüplerin içine 5 µl Orange G jel yükleme boyası eklenmiştir.
5. % 2.5'luk agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 35 dk 100 volt sabit akımda yürütüldü. Jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilmiştir.

3.4.4.5. ADRA2A C1291G (rs1800544) Polimorfizmini İçeren Bölgeye Ait PCR Ürünleri

Belirtilen şartlarda gerçekleştirilen PCR işlemi sonucunda, C1291G (rs1800544) polimorfizmine ait 216 baz çifti (*MspI* restriksiyon kesim noktası içeren)uzunluğunda PCR ürünleri, elektroforez yöntemi ile % 2'lik agaroz jelde yürütülerek, moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırıldı. Şekil 5'te PCR ürünleri jel elektroforezine ait fotoğrafları verilmiştir.

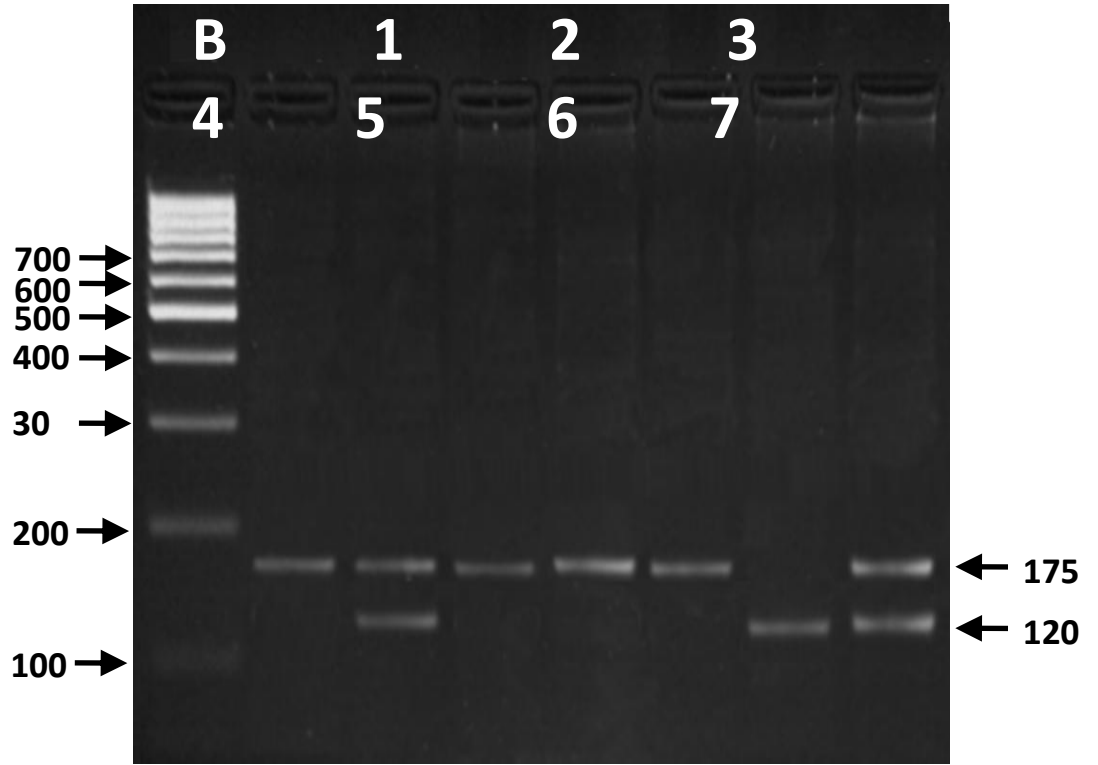


Şekil 5. C1291G (rs1800544) polimorfizmini içeren bölgeye ait PCR ürününün % 2'lik agaroz jel elektroforezi görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. Kuyularda 216 bç'lik PCR ürününün oluşturduğu bantlar görülmektedir.

3.4.4.6. ADRA2A C1291G (rs1800544) Polimorfizmini İçeren Bölgenin

Enzim Kesimleri

Hastalar ve sağlıklı kontrollere ait 216 bç'lik PCR ürünleri *MspI* restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Restriksiyon enzimle kesim sonrası ürünler % 3'lik agaroz jelde yürütüldü. Enzim kesimi sonrası CC genotipi taşıyan bireylerde 175, 35 ve 6 bç'lik bantlar, CG genotipini taşıyan bireylerde 175, 120, 55, 35 ve 6 bç'lik bantlar, GG genotipi taşıyan bireylerde ise 120, 55, 35 ve 6 bç'lik bantlar görülür. 100 bç'lik bant'ın altındaki bantlar jelde görülmediği için değerlendirme diğer bantlara göre yapıldı. *MspI* restriksiyon enzim kesimine ait agaroz jel elektroforez görüntüsü Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. C1291G (rs1800544) polimorfizmine ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarının % 3'lük agaroz jel görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. 1,3,4 ve 5 no'lu kuyular: CC genotipi. 2 ve 7 no'lu kuyular: CG genotipi. 6 no'lu kuyu: GG genotipi.

3.4.5. NET1 Geni G1287A (rs5569) Polimorfizminin Belirlenmesi

NET1 G1287A polimorfizmini içeren bölge özgül primerler eşliğinde çoğaltılmıştır.

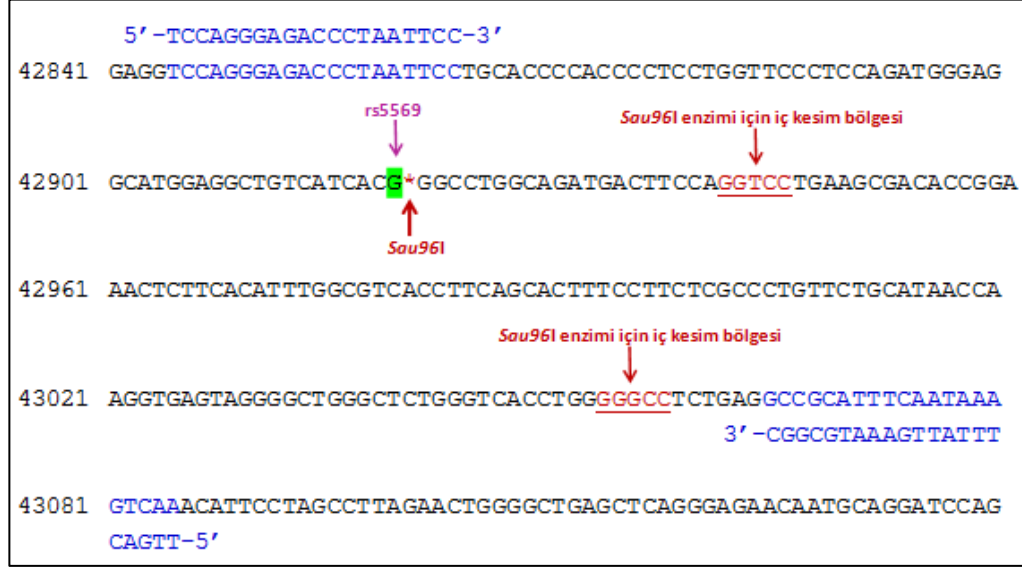
3.4.5.1. G1287A (rs5569) polimorfizmini içeren NET1 Gen Bölgesinin

Çoğaltılması

Aşağıda belirtilen primerler kullanılarak 241 bp'lık bölge çoğaltıldı. Bölgeyi çoğaltmak üzere seçilen primerlerin genomdaki yerleşimleri Şekil 7'de gösterilmiştir.

NET1F (Forward Primer) 5'- TCC Agg gAg ACC CTA ATT CC -3'

NET1R (Reverse Primer) 5'-TTG ACT TTA TTg AAA TgC ggC-3'



Şekil 7. NET1 gen bölgesini çoğaltan primerler ve bölgenin genomdaki yerleşimi, Sau96I restriksiyon enzimi ve kesim yeri.

Referans: ENSG00000103546 giriş no'lu dizi.

NET1 gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan malzemelerin oranları aşağıdaki Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11.NET1 gen bölgesi PCR karışımı

	Stok	Son derişimi	Total Hacim: 50 µl
dH ₂ O	-	-	35.3 µl
PCR tamponu	10x	1x	5 µl
MgCl ₂	25 mM	2.5 mM	3 µl
dNTP	10 mM	100 µM	0.5 µl
SLC6A2F	100 pmol/µl	50 pmol/µl	0.5 µl
SLC6A2R	100 pmol/µl	50 pmol/µl	0.5 µl
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	1.0 U/µl	0.2 µl
DNA	-	-	5 µl

PCR tepkime karışımı hazırlanacak örnek sayısı ile belirlenmiş olan oranlar çarpılarak hazırlanmıştır. Hafif vorteks ve spin santrifüj yapılmıştır. Karışım PCR tüplerine dağıtıldıktan sonra saflaştırılan genomik DNA örneğinden 5

μl eklenmiştir. Otomatik ısı döngü cihazında Tablo 12’de belirtilen programa göre PCR tepkimesi uygulanmıştır.

Tablo 12. NET1 PCR programı

	Derece	Süre	Döngü Sayısı
Ayrılma	94°C	5dk	1
	94°C	30 sn	
Primer Bağlanması	55°C	45 sn	35
Zincir Uzaması	72°C	45 sn	
Zincir Uzaması	72°C	5 dk	1

Çoğaltılan PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.4.5.2. NET1 Geni PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Değerlendirilmesi

PCR ürünlerinin analizi agaroz jel elektroforez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon sonrası örnekler %2’lik agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 30 dk 100 volt sabit akımda yürütülmüştür. Jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilmiştir.

3.4.5.3. NET1Geni PCR Ürünlerinin Sau96I Restriksiyon Enzimi ile Kesimi

Sau96I çift zincirli DNA’yı 5’-G[↓]GNCC-3’ dizisinden tanıyarak kesim yapar. Guanin (G) içeren allel ilgili enzim için kesim noktası taşımaktadır. Guaninden Adenine (G→A) bir nükleotit değişimi olması halinde *Sau96I* enziminin tanıdığı bölge kaybolur ve kesim gerçekleşmez. 241 bp’lik genomik

DNA'dan elde edilen PCR ürününün *Sau96I* enzimiyle kesimi sonucu nükleotit değişimi olan (AA) bireylerde 113, 97 ve 31 bp'lik bantlar, her iki allelinde nükleotit değişimi taşımayan (GG) bireylerde 113, 76, 31 ve 21 bp'lik bantlar, heterozigot (GA) bireylerde ise 113, 97, 76, 31 ve 21 bp'lik bantlar oluşur.

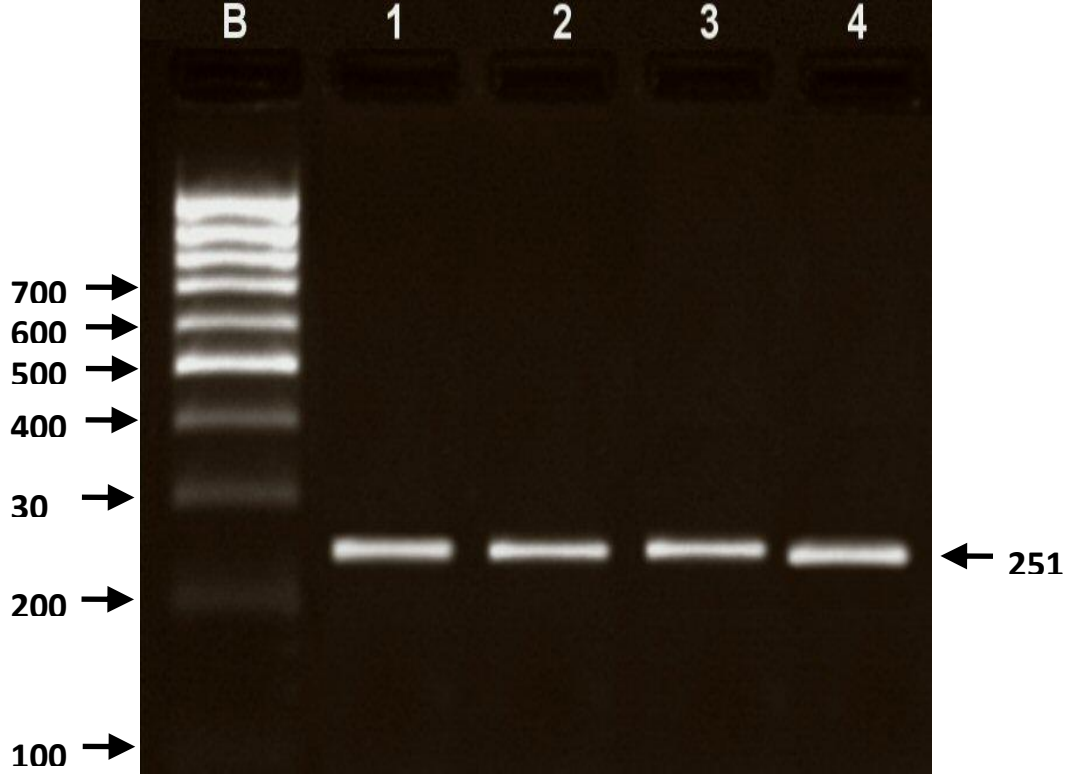
3.4.5.4. Deneyin Yapılışı

1. 0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PCR ürünü konulmuştur.
2. 17 µl son hacim içerisinde 10 U *Sau96I* restriksiyon enzimi ve 1 µl 10X Neb Buffer 4 tamponu [50 mM Potassium Acetate, 20 mM Tris-acetate, 10 mM Magnesium Acetate, 1 mM dithiothreitol pH 7.9 25°C (pH:7.9:25°C)] eklenmiştir.
3. 37 °C'de bir gece kuru ısıtıcı blokta inkübe edilmiştir.
4. İnkübasyon sonrası tüplerin içine 5 µl Orange G jel yükleme boyası eklenmiştir.
5. %4'lük agaroz jelde moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 35 dk 100 volt sabit akımda yürütülmüştür. Jel dökümantasyon sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilmiştir.

3.4.5.5. NET1 Geni G1287A (rs5569) Polimorfizmini İçeren Bölgeye Ait PCR Ürünleri

Belirtilen şartlarda gerçekleştirilen PCR işlemi sonucunda, G1287A (rs5569) polimorfizmine ait 241 baz çifti (*Sau96I* restriksiyon kesim noktası içeren)uzunluğundaki PCR ürünleri, elektroforez yöntemi ile % 2'lik agaroz jelde

yürütülerek moleküler ağırlık belirteci ile karşılaştırılmıştır. Şekil 8’de PCR ürünleri elektroforezine ait jel fotoğrafları verilmiştir.

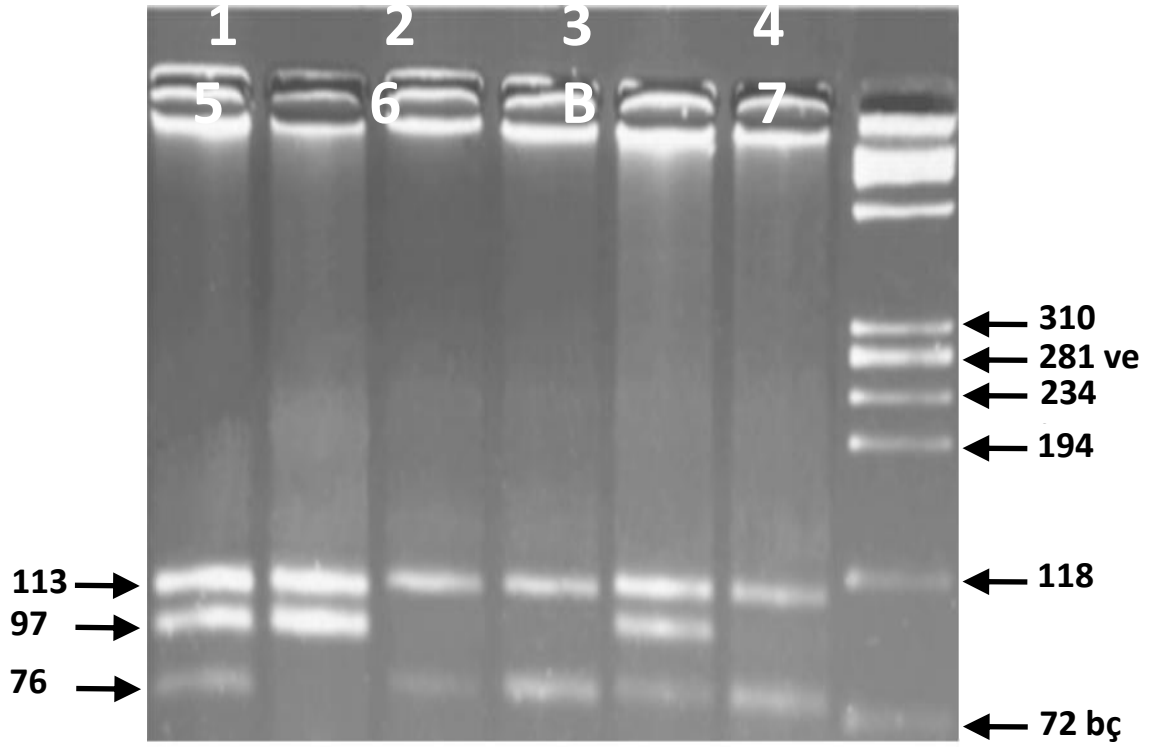


Şekil 8. G1287A (rs5569) polimorfizmini içeren bölgeye ait PCR ürününün % 2’lik agaroz jelde elektroforez görüntüsü. B: 100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci. Kuyularda 241 bç’lik PCR ürününün oluşturduğu bantlar görülmektedir.

3.4.5.6. NET1 Geni G1287A (rs5569) Polimorfizmine Ait Enzim Kesimleri

Hastalar ve sağlıklı kontrollere ait 241 bç’lik PCR ürünleri *Sau96I* restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Restriksiyon enzim kesimi sonrası ürünler % 4’lük agaroz jelde yürütülmüştür. Enzim kesiminden sonra nükleotit değişimi olmayan (AA) bireylerde 113, 97 ve 31bç’lik bantlar, her iki alelinde nükleotit değişimi taşıyan (GG) bireylerde 113, 76, 31 ve 21 bç’ lik bantlar, heterozigot (AG) bireylerde ise 113, 97, 76, 31 ve 21 bç’lik bantlar görülür. 70 bç’lik bant’ın altındaki bantlar jelde görülmediği için değerlendirme diğer bantlara göre

yapılmıştır. *Sau96I* restriksiyon enzim kesimine ait agaroz jel elektroforez görüntüsü Şekil 9’da verilmiştir.



Şekil 9. G1287A (rs5569) polimorfizmine ait restriksiyon enzim kesim sonuçlarının % 4’lük agaroz jeldeki görüntüsü. B: Φ X174 moleküler ağırlık belirteci. 1 ve 5 no’lu kuyular: GA genotipi. 3,4 ve 6 no’lu kuyular: GG genotipi. 2 no’lu kuyu: AA genotipi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 paket programıyla yapılmıştır. Değerlendirmelerde kategorik verilerin ilişkilerinde Ki-Kare testi ve Fisher-Exact testi, iki kategorili değişken için sürekli verilerin karşılaştırmalarında Bağımsız Değişkenler İçin T Testi, ikiden çok kategoriler için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda alel dağılımlarının Hardy Weinberg eşitliğine uygunluğu Ki-Kare (χ^2) yöntemiyle araştırılmıştır. Referans kategorilerine göre hasta ve kontrol grubu arasında, hem genotip hem de alel bazında olasılıklar

oranı ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. Olası haplotipler belirlenerek, sıklıklarının analizi Haploview program yardımıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sayı ve yüzdelikler, sürekli verilerde aritmetik ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 08.02.2012 tarihli ve 036 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.7. Bütçe ve Kaynak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında yapılan genetik analiz amacıyla, tüketime yönelik özel malzeme kapsamında alınan laboratuvar malzemelerinin toplam tutarı 4000 Türk Lirasıdır. Bu araştırma Türkiye Psikiyatri Derneği-Ankara Şubesi tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 114 DEHB'li çocuk, 83 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. DEHB grubunun yaş ortalaması $9,35 \pm 2,10$; kontrol grubunun ise $9,79 \pm 2,93$ 'tür. Hem DEHB grubunda hem kontrol grubunda yaş aralığı 6 - 12'dir. DEHB grubunda 97 (%85,1) erkek olgu bulunmakta iken kontrol grubunda 62 (%74,7) erkek gönüllü yer almaktadır. DEHB ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir. DEHB ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve p değerleri Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. DEHB ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	DEHB Grubu(n=114)	Kontrol Grubu (n=83)	Toplam(n=197)	p
Yaş (Ort $\pm$ SS)	9,35 $\pm$ 2,10	9,79 $\pm$ 2,93	9,53 $\pm$ 2,49	0,217
Cinsiyet (erkek/kız) (n, %)	97 / 17(85,1 / 14,9)	62 / 21(74,7 / 25,3)	159 / 38(80,7 / 19,3)	0,068

DEHB grubunda DEHB-DE tanısı alan olgu sayısı 14 (%12,3)'tür. Olguların 32 (%28,1)'sinde KOKGB komorbiditesi bulunmaktadır. 114 olgudan 11 tanesi tanıdan sonra takibe devam etmemiştir. Bu nedenle farmakogenetik analizler 103 olgu üzerinden yapılmıştır. Ayrıca 69 olguya WISC-R uygulanmıştır. Takibe alınan ancak WISC-R uygulanmayan 34 olgunun dış merkezlerde yakın tarihli WISC-R sonucu bulunmaktadır ve normal olarak değerlendirilmiştir. Uygulayıcıların farklı olması nedeni ile bu veriler analize dâhil edilmemiştir.

Takibe devam eden olgulardan 70'i (%68) MPH, 33'ü (%32) ATX kullanmıştır. Tedavi etkinliği CÖDÖ'nün her bir alt puanı (HP: Hiperaktivite, DE: Dikkat eksikliği, DB: Davranım bozukluğu) için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Benzer çalışmalarda CÖDÖ puanlarında başlangıca göre % 40'lık azalmanın etkinlik için referans kabul edilmesi nedeniyle %40'lık azalma etkinlik olarak değerlendirilmiş, olguların başlangıç ve 6. ay CÖDÖ puanları dikkate alınarak hesaplanmıştır (228). CÖDÖ-HP puanındaki azalmaya göre 57 (%55,4), CÖDÖ-DE puanındaki azalmaya göre 74 (%71,9), CÖDÖ-DB puanındaki azalmaya göre 61 (%59,2) olgu tedaviye yanıt vermiştir. Yan etki gözlenen olgu sayısı 36 (%35)'dir. DEHB grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. DEHB Grubu: Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

<i>Özellik</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde (%)</i>
Cinsiyet		
Erkek	97	85,1
Kız	17	14,9
Komorbidite		
KOKGB Yok	82	71,9
KOKGB Var	32	28,1
DEHB Alt Tipi		
DEHB-BİL	100	87,7
DEHB-DE	14	12,3
WISC-R (<i>Ort ± Ss</i>)		
WISC-R Uygulanan Olgu	69	60,5
SÖZEL IQ	99,78 ± 12,29	
PERFORMANS IQ	103,73 ± 12,22	
TOTAL IQ	101,78 ± 14,09	
CÖDÖ Puanları		
	Başlangıç	Altıncı ay
CÖDÖ-HP (<i>Ort ± Ss</i>)	12,72 ± 3,60	7,33 ± 2,98
CÖDÖ-DE (<i>Ort ± Ss</i>)	16,59 ± 4,34	8,34 ± 3,75
CÖDÖ-DB (<i>Ort ± Ss</i>)	8,71 ± 3,70	4,33 ± 2,70
İlaç (n=103)		
Atomoksetin	33	32
Metilfenidat	70	68
İlaç Dozu (n=103)		
Atomoksetin (mg/kg)	1,13	
Metilfenidat (mg/kg)	0,72	
Tedaviye Yanıt (n=103)		
CÖDÖ-HP’de Yanıt Yok	46	44,6
Yanıt Var	57	55,4
CÖDÖ-DE’de Yanıt Yok	29	28,1
Yanıt Var	74	71,9
CÖDÖ-DB’de Yanıt Yok	42	40,7
Yanıt Var	61	59,2
Yan Etki (n=103)		
Yok	67	65,0
Var	36	35,0

4.2. DEHB ile CES1, NET1 ve ADRA2A Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi

4.2.1. CES1 Gen Polimorfizmi

Çalışmamızda CES1 geni (rs71647871) polimorfizminin DEHB ve kontrol grubundaki dağılımı incelendiğinde, tüm genotipler GG olarak belirlenmiştir. GA ve AA genotipine ise rastlanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. DEHB ve Kontrol Grubunda CES1 Geni (rs71647871) Polimorfizmi Genotip ve Alel Frekansları

	<i>Kontrol Grubu (n=83)</i>	<i>DEHB Grubu (n=114)</i>
Genotip frekansları		
GG	83 (%100)	114 (%100)
GA	-	-
AA	-	-
Alel frekansları		
G	166 (%100)	228 (%100)
A	-	-

4.2.2. NET1 Gen Polimorfizmi

Öncelikle, DEHB ve kontrol gruplarında NET1 geni G1287A (rs5569) polimorfizmi genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu araştırılmış, her iki grubunda Hardy-Weinberg eşitliğinden saptığı belirlenmiştir. (Hasta Grubu için: $\chi^2:44,275$, serbestlik derecesi: 1, $p<0.05$; Kontrol grubu için: $\chi^2: 18.96$, serbestlik derecesi: 1, $p<0.05$).

Çalışmada NET1 geninde tanımlanan G1287A polimorfizmi incelendiğinde DEHB grubunda 55 bireyde GG genotipi (%48,3), 21 bireyde GA (%18,4) genotipi, 38 bireyde AA genotipi (%33,3) belirlenirken; kontrol grubunda 43 bireyde GG genotipi (%51,8), 20 bireyde GA genotipi (%24,1), 20 bireyde AA genotipi (%24,1) bulunmuştur. DEHB grubunda G aleli görülme sıklığı %57,5, A aleli görülme sıklığı %42,5 iken; kontrol grubunda G aleli görülme sıklığı %63,8, A

aleli görülme sıklığı %36,2 olarak belirlenmiştir. NET1 geninde tanımlanan G1287A polimorfizminin genotip dağılımları açısından DEHB ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. DEHB ve kontrol grubunda NET1 geni G1287A (rs5569) polimorfizmi genotip dağılımları ve alel sıklıkları

	<i>Kontrol Grubu (n=83)</i>	<i>DEHB Grubu (n=114)</i>	<i>Toplam (n=197)</i>	<i>p^b</i>	<i>OR (%95 GA)</i>
<i>Genotip frekansları (n, %)</i>					
GG	43 (%51,8)	55 (%42,8)	98 (%49,7)	0,323	
GA	20 (%24,1)	21 (%18,4)	41 (%20,8)		
AA	20 (%24,1)	38 (%33,3)	58 (%29,4)		
<i>Alel frekansları (n, %)</i>					
G^a	106 (%63,8)	131 (%57,5)	237 (%60,1)	0.200	1.31 (%8,7 - %19,7)
A	60 (%36,2)	97 (%42,5)	157 (%39,9)		
<i>Homozigot alel frekansları (n, %)</i>					
GG^a	43 (%51,8)	55 (%48,2)	98 (%49,7)	0,622 ^c	1,15 (%6,5 - %20,3)
GA + AA	40 (%48,2)	59 (%51,8)	99 (%50,3)		
AA	20 (%24,1)	38 (%33,3)	58 (%29,4)	0,160 ^d	1,57 (%8,3 - % 29,7)
GA + GG^a	63 (%75,9)	76 (%66,7)	139 (%70,6)		

OR: Odds oranı; GA: Güvenlik aralığı.

^aReferans Genotip/Alel, ^b Ki Kare testi ile analiz edildi., ^c Hesaplama GG vs. GA+AA'ye göre yapıldı., ^dHesaplama GA+GG vs. AA'ya göre yapıldı.

G1287A polimorfizmine ait genotiplerin cinsiyete göre DEHB ve kontrol grubunda dağılımı incelendiğinde, ilgili polimorfizm için DEHB açısından cinsiyetin etkisi olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. DEHB ve Kontrol Grubunda NET1 Geni G1287A Polimorfizminin Cinsiyetle İlişkisi

<i>Cinsiyet</i>	<i>Genotip</i>	<i>Kontrol Grubu n=83</i>	<i>DEHB grubu n=114</i>	<i>Toplam</i>	<i>p^b</i>	<i>OR (%95 GA)</i>
Erkek	GG	33 (41,8)	46 (58,2)	79	0,240	
	AG	16 (45,7)	19 (54,3)	35		
	AA	13 (28,9)	32 (71,1)	45		
Kız	GG	10 (52,6)	9 (47,4)	19	0,827	
	AG	4 (66,7)	2 (33,3)	6		
	AA	7 (53,8)	6 (46,2)	13		
Erkek	GG^a	33 (41,8)	46 (58,2)	79	0,475 ^c	1,26 (%6,6 - %23,8)
	AG + AA	29 (36,3)	51 (63,8)	80		
Kız	GG^a	10 (52,6)	9 (47,4)	19	0,744 ^c	0,80 (%2,2 - %29,0)
	AG + AA	11 (57,9)	8 (42,1)	19		
Erkek	AA	13 (28,9)	32 (71,1)	45	0,101 ^d	1,85 (%8,8 - %39,0)
	AG + GG^a	49 (43,0)	65 (57,0)	114		
Kız	AA	7 (53,8)	6 (46,2)	13	0,899 ^d	0,91 (%2,3 - %35,2)
	AG + GG^a	14 (56,0)	11 (44,0)	25		

OR: Odds oranı; GA: Güvenlik aralığı.

^aReferans Genotip/Alel, ^b Ki Kare testi ile analiz edildi., ^c Hesaplama GG vs. GA+AA'ye göre yapıldı., ^dHesaplama GA+GG vs. AA'ya göre yapıldı.

4.2.3. ADRA2A Gen Polimorfizmi

DEHB ve kontrol gruplarında ADRA2A geni C1291G (rs1800544) polimorfizmi genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu araştırılmış, her iki grubunda Hardy-Weinberg eşitliğinden saptığı belirlenmiştir. (DEHB Grubu için; χ^2 : 24,398, serbestlik derecesi: 1, $p < 0.05$; Kontrol grubu için; χ^2 : 16,760, serbestlik derecesi: 1, $p < 0.05$).

Çalışmada ADRA2A geninde tanımlanan C1291G (rs1800544) polimorfizmi incelendiğinde DEHB grubunda 92 bireyde CC genotipi (%80,7), 14 bireyde CG (%12,3) genotipi, 8 bireyde GG genotipi (%7) belirlenirken; kontrol grubunda 54 bireyde CC genotipi (%65,1), 17 bireyde CG genotipi (%20,5), 12 bireyde GG genotipi (%14,5) bulunmuştur. DEHB grubunda C aleli görülme sıklığı

%86,8, G aleli görülme sıklığı %13,2 iken; kontrol grubunda C aleli görülme sıklığı %75,3, G aleli görülme sıklığı %24,7 olarak belirlenmiştir.

ADRA2A geninde tanımlanan C1291G (rs1800544) polimorfizminin dağılımları DEHB ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.044<0,05$). DEHB ve kontrol grubunda alel dağılımları arasında da anlamlı bir fark saptanmıştır (OR:2,17; $p=0.003<0,05$). Benzer şekilde homozigot CC genotipi ile diğer genotipler arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunmuştur (OR:2,24; $p=0.013<0,05$). Buna göre, C aleline sahip olan bireylerde hastalanma riski G aleline sahip olan bireylere göre 2,17 kat; CC genotipine sahip olan bireylerde diğer genotiplere göre 2,24 kat arttığı belirlenmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. DEHB ve kontrol grubunda ADRA2A geni C1291G (rs1800544) polimorfizmi genotip dağılımları ve alel sıklıkları

	<i>Kontrol Grubu (n=83)</i>	<i>DEHB Grubu (n=114)</i>	<i>Toplam (n=197)</i>	<i>p^b</i>	<i>OR (%95 GA)</i>
<i>Genotip frekansları (n, %)</i>					
CC	54 (%65,1)	92 (%80,7)	146 (%74,1)	<u>0,044</u>	
CG	17 (%20,5)	14 (%12,3)	31 (%15,7)		
GG	12 (%14,5)	8 (%7,0)	20 (%10,2)		
<i>Alel frekansları (n, %)</i>					
C	125 (%75,3)	198 (%86,8)	323 (%81,9)	<u>0,003</u>	2,17 (%12,8 - %37,0)
G ^a	41 (%24,7)	30 (%13,2)	71 (%18,1)		
<i>Homozigot alel frekansları (n, %)</i>					
CC	54 (% 65,1)	92 (%80,7)	146 (%74,1)	<u>0,013^c</u>	2,24 (%11,7 - %42,9)
CG + GG ^a	29 (%34,9)	22 (%19,3)	51 (%25,9)		
GG ^a	12 (%14,5)	8 (%7,0)	20 (%10,2)	0,088 ^d	2,23 (%8,7 - %57,5)
CG + CC	71 (%85,5)	106 (%93,0)	177 (%89,8)		

OR: Odds oranı; GA: Güvenlik aralığı. ^aReferans Genotip/Alel, ^b Ki Kare testi ile analiz edildi., ^cHesaplama CG+GG vs. CC'ye göre yapıldı., ^d Hesaplama GG vs. CG+CC'ye göre yapıldı.

C1291G polimorfizmine ait genotiplerin cinsiyete göre DEHB ve kontrol grubunda dağılımı incelendiğinde DEHB açısından cinsiyetin belirleyici olduğu görülmüştür. C1291G polimorfizminin DEHB için riskli olma olasılığı erkeklerde daha önemlidir ($p=0,045$) (Tablo 19). Buna göre homozigot CC genotipine sahip erkeklerde diğer genotiplere göre hastalanma riski 2,43 kat artmaktadır (OR:2,43; $p=0,013$) (Tablo 19).

Tablo 19. ADRA2A Geni C1291G Polimorfizminin DEHB ve Kontrol Grubunda Cinsiyetle İlişkisi

Cinsiyet	Genotip	Kontrol Grubu n=83	DEHB Grubu n=114	Toplam	p^b	Or (%95 Ga)
Erkek	CC	38 (33,0)	77 (67,0)	115	0,045	
	CG	15 (55,6)	12 (44,4)	27		
	GG	9 (52,9)	8 (47,1)	17		
Kız	CC	16 (51,6)	15 (48,4)	31	0,267	
	CG	2 (50,0)	2 (50,0)	4		
	GG	3 (100,0)	0 (0,0)	3		
Erkek	CC	38 (33,0)	77 (67,0)	111	0,013 ^c	2,43 (%12,0 - %49,5)
	CG + GG ^a	24 (54,5)	20 (45,5)	44		
Kız	CC	16 (51,6)	15 (48,4)	31	0,341 ^c	0,42 (%0,0 - %25,4)
	CG + GG ^a	5 (71,4)	2 (28,6)	7		
Erkek	GG ^a	9 (52,9)	8 (47,1)	17	0,212 ^d	1,88 (%6,8 - %51,9)
	CG + CC	53 (37,3)	89 (62,7)	142		
Kız	GG ^a	3 (100,0)	0 (0,0)	3	0,104 ^d	1,94 (%14,0 - %26,8)
	CG + CC	18 (51,4)	17 (48,6)	35		

OR: Odds oranı; GA: Güvenlik aralığı.

^aReferans Genotip/Alel, ^b Ki Kare testi ile analiz edildi., ^cHesaplama CG+GG vs. CC'ye göre yapıldı., ^d Hesaplama GG vs. CG+CC'ye göre yapıldı.

4.3. NET1 ve ADRA2A Gen Polimorfizmlerinin Klinik Yansımaları

Bu bölümdeki istatistiksel analizler yalnızca DEHB grubunda takibi yapılan 103 olgu üzerinde yapılmıştır. Polimorfizmlere ait genotiplerin sekiz klinik parametre (Yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedaviye yanıt ve yan etki varlığı) üzerine etkisi

incelenmiştir. Polimorfizmlerin tedaviye verilen yanıt ve yan etki varlığı üzerine olası etkilerini irdelemeden önce, bu iki klinik parametre üzerine diğer klinik parametrelerin olası etkileri araştırılmıştır. Yan etki varlığı ya da yokluğu ile yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedavide kullanılan ilaç ve ortalama ilaç dozu arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Tablo 20’de yan etki varlığı üzerine diğer klinik parametrelerin olası etkilerinin istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tedaviye verilen yanıt, Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği Hiperaktivite, Dikkat Eksikliği ve Davranım Bozukluğu (CÖDÖ-HP, CÖDÖ-DE ve CÖDÖ-DB) puanlarında %40’lık azalma olup olmasına göre zayıf ve iyi yanıt olarak sınıflandırılmıştır. Zayıf ve iyi yanıt ile yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedavide kullanılan ilaç ve ortalama ilaç dozu arasında bir parametre dışında herhangi bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Yalnızca CÖDÖ-HP puanında iyi yanıt gözlemlenen olguların, başlangıç CÖDÖ-DE puanı zayıf yanıt verenlere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Tablo 21’de tedaviye yanıt üzerine diğer klinik parametrelerin olası etkilerinin istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tablo 20. DEHB Grubunda Yan Etki Varlığına Göre Klinik ve Demografik Özellikler

KLİNİK ÖZELLİK	YAN ETKİ		p
	Yok (n=67)	Var (n=36)	
YAŞ (Ort ± Ss)	9,52±2,04	8,97±1,97	0,191 ^b
CİNSİYET (n, %)			
Erkek	57 (85,1)	30 (83,3)	0,816 ^a
Kız	10 (14,9)	6 (16,7)	
DEHB ALT TİPİ (n, %)			
DEHB-KARMA	58 (86,6)	32 (88,9)	0,735 ^a
DEHB-DE	9 (13,4)	4 (11,1)	
BAŞLANGIÇ CÖDÖ PUANLARI (Ort ± Ss)			
CÖDÖ-HP	12,62±3,38	12,91±3,91	0,696 ^b
CÖDÖ-DE	16,44±4,47	16,80±4,04	0,690 ^b
CÖDÖ-DB	8,50±3,64	8,69±3,63	0,804 ^b
KOMORBİDİTE (n, %)			
KOKGB Yok	51 (76,1)	24 (66,7)	0,304 ^a
KOKGB Var	16 (23,9)	12 (33,3)	
WISC-R (Ort ± Ss)			
SÖZEL IQ	100,00±12,29	99,37±12,56	0,842 ^b
PERFOR IQ	103,97±17,45	103,29±17,14	0,876 ^b
TOTAL IQ	102,20±14,22	101,00±14,11	0,739 ^b
İLAÇ (n, %)			
Atomoksetin	18 (26,9)	15 (41,7)	0,125 ^a
Metilfenidat	49 (73,1)	21 (58,3)	
ORTALAMA İLAÇ DOZU (Ort ± Ss)			
Atomoksetin (mg/kg)	1,16±0,10	1,08±0,17	0,202 ^b
Metilfenidat (mg/kg)	0,73±0,21	0,80±0,26	0,643 ^b

^aKi Kare testi ile analiz edildi. ^b T testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 21. DEHB Grubunda Tedavi Yanıtına Göre Klinik ve Demografik Özellikler

KLİNİK ÖZELLİK	Tedavi Yanıtı (HP)		p	Tedavi Yanıtı (DE)		p	Tedavi Yanıtı (DB)		p
	Zayıf (n=46)	İyi (n= 57)		Zayıf (n=30)	İyi (n=73)		Zayıf (n=43)	İyi (n=60)	
YAŞ (<i>Ort ± Ss</i>)	9,63±2,16	9,08±1,90	0,179	8,93±199	9,49±2,03	0,205	9,27±1,95	9,36±2,09	0,830
CİNSİYET (n, %)									
Erkek	36 (78,3)	51 (89,5)	0,118	25 (83,3)	62 (84,9)	0,839	36 (83,7)	51 (85,0)	0,860
Kız	10 (21,7)	6 (10,5)		5 (16,7)	11 (15,1)		7 (16,3)	9 (15,0)	
DEHB ALT TİPİ (n, %)									
DEHB-KARMA	37 (80,4)	53 (93,0)	0,057	28 (93,3)	62 (84,9)	0,243	38 (88,4)	52 (86,7)	0,797
DEHB-DE	9 (19,6)	4 (7,0)		2 (6,7)	11 (15,1)		5 (11,6)	8 (13,3)	
BAŞLANGIÇ CÖDÖ PUANLARI (<i>Ort ± Ss</i>)									
CÖDÖ-HP	12,41±3,93	12,98±3,25	0,423	13,53±2,54	12,39±3,87	0,143	13,48±3,21	12,12±3,72	0,067
CÖDÖ-DE	18,13±3,76	15,31±4,34	0,001	15,93±4,16	16,83±4,37	0,337	17,11±4,46	16,18±4,19	0,281
CÖDÖ-DB	8,73±3,80	8,43±3,51	0,678	8,10±3,76	8,76±3,58	0,399	7,90±9,05	3,42±372	0,115
KOMORBİDİTE (n, %)									
KOKGB Yok	31 (67,4)	44 (77,2)	0,266	22 (73,3)	53 (72,6)	0,940	32 (74,4)	43 (71,7)	0,757
KOKGB Var	15 (32,6)	13 (22,8)		8 (26,7)	20 (27,4)		11 (25,6)	17 (28,3)	
WISC-R (<i>Ort ± Ss</i>)									
SÖZEL IQ	100,96±11,19	98,75±13,24	0,460	102,85±11,30	98,43±12,58	0,171	99,77±11,02	99,78±13,18	0,998
PERFOR IQ	104,40±16,53	103,16±18,00	0,767	105,52±17,55	102,95±17,20	0,573	101,74±16,78	105,02±17,57	0,444
TOTAL IQ	102,71±13,03	100,97±15,08	0,612	104,28±12,78	100,68±14,62	0,333	100,51±12,41	102,59±15,17	0,554
İLAÇ (n, %)									
Atomoksetin	16 (34,8)	17 (29,8)	0,592	11 (36,7)	22 (30,1)	0,519	16 (37,2)	17 (28,3)	0,341
Metilfenidat	30 (65,2)	40 (70,2)		19 (63,3)	51 (69,9)		27 (62,8)	43 (71,7)	
ORTALAMA İLAÇ DOZU (<i>Ort ± Ss</i>)									
Atomoksetin (mg/kg)	1,09±0,10	1,16±017	0,152	1,08±0,11	1,15±015	0,434	1,10±011	1,15±017	0,382
Metilfenidat (mg/kg)	0,72±0,21	077±0,24	0,313	0,77±0,24	0,74±0,22	0,767	0,69±0,21	0,78±0,23	0,121

Kategorik veriler “Kı Kare”, numerik veriler ikili gruplar arasında “T Testi”, üçlü gruplar arasında “Tek Yönlü Varyans Analizi” ile karşılaştırıldı.

4.3.1. NET1 geni G1287A polimorfizminin klinik yansımaları

G1287A polimorfizmine ait genotipler ile yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedaviye yanıt ve yan etki varlığı arasında ilişki önce GG, GA ve AA genotiplerine göre gruplandırılarak, sonra da homozigot genotipler ile (GG ve AA) diğer genotipler şeklinde gruplandırılarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda GG genotipine sahip DEHB'li bireylerde diğer genotiplere göre KOKGB eş tanısı istatistiksel açıdan anlamlı derece yüksek (%65,6'ya karşı %34,4; $p=0,020$), AA genotipine sahip DEHB'li bireylerde KOKGB eş tanısı istatistiksel açıdan anlamlı derece düşük bulunmuştur (%18,8'e karşı %81,2; $p=0,039$). AA genotipine sahip DEHB'li bireylerde başlangıç CÖDÖ-DE puanı, diğer genotiplere sahip DEHB'li bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($17,47\pm3,73$ 'ye karşı $16,15\pm4,58$; $p=0,045$). Yine CÖDÖ-DB puanına göre tedaviye iyi yanıt verenler arasında, AA genotipine sahip DEHB'li bireylerin oranı diğer genotiplere istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%25'e karşı %75; $p=0,023$). G1287A polimorfizmine ait genotipler ile diğer klinik parametreler arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. DEHB Grubunda NET1 Geni G1278A Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki

KLİNİK ÖZELLİK	GG	GA	AA	p*	GG	GA + AA	p*	AA	GA + GG	p*
YAŞ (<i>Ort ± Ss</i>)	9,34±1,97	9,23±2,18	9,42±2,28	0,951	9,34±1,97	9,35±2,23	0,551	9,42±2,28	9,31±2,02	0,490
CİNSİYET (<i>n, %</i>)										
Erkek	46 (47,49)	19 (19,6)	32 (33,0)	0,743	46 (47,4)	51 (52,6)	0,674	32 (33,0)	65 (67,0)	0,853
Kız	9 (52,9)	2 (11,8)	6 (35,3)		9 (52,9)	8 (47,1)		6 (35,3)	11 (64,7)	
DEHB ALT TİPİ (<i>n, %</i>)										
DEHB-KARMA	50 (50,0)	18 (18,0)	32 (32,0)	0,597	50 (50,0)	50 (50,0)	0,316	32 (32,0)	68 (68,0)	0,420
DEHB-DE	5 (35,7)	3 (21,4)	6 (42,9)		5 (35,7)	9 (64,3)		6 (42,9)	8 (57,1)	
BAŞLANGIÇ CÖDÖ PUANLARI (<i>Ort ± Ss</i>)										
CÖDÖ-HP	12,69±3,66	12,19±3,65	13,07±3,52	0,663	12,69±3,66	12,76±3,56	0,835	13,07±3,52	12,55±3,64	0,921
CÖDÖ-DE	16,52±4,81	15,19±3,88	17,47±3,73	0,153	16,52±4,81	16,66±3,91	0,061	17,47±3,73	16,15±4,58	0,045
CÖDÖ-DB	9,20±3,75	8,95±3,23	7,86±3,77	0,224	9,20±3,75	8,25±3,63	0,441	7,86±3,77	9,13±3,62	0,853
KOMORBİDİTE (<i>n, %</i>)										
KOKGB Yok	34 (41,5)	16 (19,5)	32 (39,0)	0,055	34 (41,5)	48 (58,5)	0,020	32 (39,0)	50 (61,0)	0,039
KOKGB Var	21 (65,6)	5 (15,6)	6 (18,8)		21 (65,6)	11 (34,4)		6 (18,8)	26 (81,2)	
WISC-R (<i>Ort ± Ss</i>)										
SÖZEL IQ	102,55±10,51	96,64±14,4	96,84±13,15	0,148	102,55±10,51	96,75±13,50	0,254	96,84±13,15	100,90±11,90	0,763
PERFOR IQ	106,75±17,04	100,14±18,04	100,68±16,53	0,320	106,75±17,04	100,45±17,07	0,812	100,68±16,53	104,90±17,50	0,499
TOTAL IQ	105,02±12,81	98,28±16,80	98,21±13,54	0,136	105,02±12,81	98,24±14,76	0,431	98,21±13,54	103,14±14,19	0,946
TEDAVİ YANITI										
HP Zayıf	21 (45,7)	6 (13,0)	19 (41,3)	0,303	21 (45,7)	25 (54,3)	0,598	19 (41,3)	27 (58,7)	0,159
HP İyi	29 (50,9)	12 (21,1)	16 (28,1)		29 (50,9)	28 (49,1)		16 (28,1)	41 (71,9)	
DE Zayıf	14 (46,7)	4 (13,3)	12 (40,0)	0,638	14 (46,7)	16 (53,3)	0,807	12 (40,0)	18 (60,0)	0,408
DE İyi	36 (49,3)	14 (19,2)	23 (31,5)		36 (49,3)	37 (50,7)		23 (31,5)	50 (68,5)	
DB Zayıf	18 (41,9)	5 (11,6)	20 (46,5)	0,063	18 (41,9)	25 (58,1)	0,251	20 (46,5)	23 (53,5)	0,023
DB İyi	32 (53,3)	13 (21,7)	15 (25,0)		32 (53,3)	28 (46,7)		15 (25,0)	45 (75,0)	
YAN ETKİ										
Var	32 (47,8)	14 (20,9)	21 (31,3)	0,428	32 (47,8)	35 (52,2)	0,828	21 (31,3)	46 (68,7)	0,441
Yok	18 (50,0)	4 (11,1)	14 (38,9)		18 (50,0)	18 (50,0)		14 (38,9)	22 (61,1)	

*Kategorik veriler “Ki Kare”, numerik veriler ikili gruplar arasında “T Testi”, üçlü gruplar arasında “Tek Yönlü Varyans Analizi” ile karşılaştırıldı.

4.3.2. ADRA2A geni C1291G polimorfizminin klinik yansımaları

C1291G polimorfizmine ait genotipler ile yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedaviye yanıt ve yan etki varlığı arasında ilişki, önce CC, GC ve GG genotiplerine göre gruplandırılarak, sonra da homozigot genotipler ile (CC ve GG) diğer genotipler şeklinde gruplandırılarak incelenmiştir. C1291G polimorfizmine ait genotipler ile klinik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. DEHB Grubunda ADRA2A Geni C1291G Polimorfizmi Genotipleri ile Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki

KLİNİK ÖZELLİK	CC	CG	GG	p*	CC	CG + GG	p*	GG	CG + CC	p*
YAŞ (<i>Ort ± Ss</i>)	9,28±2,06	9,85±1,91	9,25±2,91	0,633	9,28±2,06	9,63±2,27	0,481	9,25±2,91	9,35±2,04	0,889
CİNSİYET (<i>n, %</i>)										
Erkek	77 (79,4)	12 (12,4)	8 (8,2)	0,461	77 (79,4)	20 (20,6)	0,394	8 (8,2)	89 (91,8)	0,219
Kız	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)		15 (88,2)	2 (11,8)		0 (0,0)	17 (100,0)	
DEHB ALT TİPİ (<i>n, %</i>)										
DEHB-KARMA	80 (80,0)	13 (13,0)	7 (7,0)	0,822	80 (80,0)	20 (20,0)	0,612	7 (7,0)	93 (93,0)	0,984
DEHB-DE	12 (85,7)	1 (7,1)	1 (7,1)		12 (85,7)	2 (14,3)		1 (7,1)	13 (92,9)	
BAŞLANGIÇ CÖDÖ PUANLARI (<i>Ort ± Ss</i>)										
CÖDÖ-HP	12,79±3,62	12,21±3,37	12,87±4,12	0,851	12,79±3,62	12,45±3,58	0,693	12,87±4,12	12,71±3,57	0,905
CÖDÖ-DE	16,63±4,48	15,78±4,15	17,25±3,15	0,712	16,63±4,48	16,31±3,80	0,740	17,25±3,15	16,54±4,43	0,661
CÖDÖ-DB	8,69±3,78	9,50±3,39	7,50±3,42	0,479	8,69±3,78	8,77±3,46	0,931	7,50±3,42	8,80±3,72	0,340
KOMORBİDİTE (<i>n, %</i>)										
KOKGB Yok	65 (79,3)	10 (12,2)	7 (8,5)	0,596	65 (79,3)	17 (20,7)	0,535	7 (8,5)	75 (91,5)	0,309
KOKGB Var	27 (84,4)	4 (12,5)	1 (3,1)		27 (84,4)	5 (15,6)		1 (3,1)	31 (96,9)	
WISC-R (<i>Ort ± Ss</i>)										
SÖZEL IQ	99,50±12,49	96,12±8,99	107,16±12,99	0,238	99,50±12,49	100,85±11,86	0,717	107,16±12,99	99,07±12,10	0,125
PERFOR IQ	104,39±17,52	100,50±14,83	102,83±19,76	0,839	104,39±17,52	101,50±16,43	0,590	102,83±19,76	103,82±17,14	0,894
TOTAL IQ	101,87±14,23	98,25±11,65	105,66±16,86	0,625	101,87±14,23	101,42±14,03	0,917	105,66±16,86	101,41±13,90	0,484
TEDAVİ YANITI										
HP Zayıf	37 (80,4)	5 (10,9)	4 (8,7)	0,637	37 (80,4)	9 (19,6)	0,852	4 (8,7)	41 (91,3)	0,491
HP İyi	45 (78,9)	9 (15,8)	3 (5,3)		45 (78,9)	12 (21,1)		3 (5,3)	54 (94,7)	
DE Zayıf	24 (80,0)	3 (10,0)	3 (10,0)	0,594	24 (80,0)	6 (20,0)	0,950	3 (10,0)	27 (90,0)	0,408
DE İyi	58 (79,5)	11 (15,1)	4 (5,5)		58 (79,5)	15 (20,5)		4 (5,5)	69 (94,5)	
DB Zayıf	35 (81,4)	3 (7,0)	5 (11,6)	0,084	35 (81,4)	8 (18,6)	0,704	5 (11,6)	38 (88,4)	0,099
DB İyi	47 (78,3)	11 (18,3)	2 (3,3)		47 (78,3)	13 (21,7)		2 (3,3)	58 (96,7)	
YAN ETKİ										
Var	52 (77,6)	10 (14,9)	5 (7,5)	0,790	52 (77,6)	15 (22,4)	0,492	5 (7,5)	62 (92,5)	0,714
Yok	30 (83,3)	4 (11,1)	2 (5,6)		30 (83,3)	6 (16,7)		2 (5,6)	34 (94,4)	

*Kategorik veriler “Ki Kare”, numerik veriler ikili gruplar arasında “T Testi”, üçlü gruplar arasında “Tek Yönlü Varyans Analizi” ile karşılaştırıldı.

5. TARTIŞMA

DEHB çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir (1). Alkol madde bağımlılığı, hayatı tehlikeye atan kazalar geçirme, düşük okul ve iş performansı gibi neden olduğu komplikasyonlar yaşam kalitesini düşürmektedir (1, 259). Yaygınlığı ve komplikasyonların ciddiyetine karşın DEHB etyopatogenezi yeterince aydınlatılabilmiş değildir (81). Günümüzde pek çok psikiyatrik hastalık için kabul edilen gen - çevre etkileşimi teorisi DEHB için de geçerlidir ve kısaca şöyle özetlenebilir: DEHB; tek bir genin olduğu büyük çaplı bir bozulmadan ziyade birçok genin rol aldığı küçük kapsamlı bozulmaların uygun çevresel koşullarda ortaya çıkmasıyla meydana gelmektedir (2). Diğer bir önemli nokta tedavide ve klinik yelpazede bireyler arasında gözlenen farklılıklara hangi mekanizmaların neden olduğudur ki farmakogenetik araştırmaların konusudur (201, 219). Klinik ve pratik bilgi sağlama açısından daha kullanışlı olmasına karşın etyolojiye yönelik araştırmalara kıyasla bu alan daha bakir kalmıştır (13). Bu veriler ışığında, çalışmamızda adrenerjik yolakta yer alan NET1 ve ADRA2A genlerinde sırasıyla G1278A ve C1291G polimorfizmleri ve metabolik yolakta yer alan CES1 geninde Gly143Glu polimorfizmi ile DEHB arasındaki olası ilişkiler; ayrıca DEHB grubunun altı ay süreyle klinik takibi yapılarak ilgili polimorfizmlerin klinik parametreler üzerine olası etkileri incelenmiştir. Bu çalışma belirtilen polimorfizmlerin Türk popülasyonunda DEHB’de incelendiği ilk çalışma olması sebebiyle de önemlidir.

5.1. DEHB ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

5.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Bu çalışmada DEHB ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $9,35 \pm 2,10$ ve $9,79 \pm 2,93$ 'dir. İki grup yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır. Kontrol grubunun %74,7'si, DEHB grubunun ise %85,1'i erkek olgulardan oluşmaktadır. İki grup cinsiyet dağılım oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır. Böylece, DEHB ve kontrol grubu yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından eşleşmiştir. Bu eşleşmenin sağlanmış olması çalışılan genlerdeki polimorfizmlerin cinsiyet kromozomlarıyla olası ilişkisine karşı, çalışmanın güvenirliliğini artırmıştır. DEHB grubunda erkek olguların fazlalığı yazında DEHB'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bilgisiyle uyumludur (1, 260). Yazında erkek/kız oranı topluma dayalı çalışmalarda 2:1 oranından klinik çalışmalarda saptanan 9:1 oranına kadar değişmektedir (260, 261). Bu çalışmada DEHB grubunda erkek/kız oranının yaklaşık 5,7:1 olması yazın bilgisiyle uyumludur.

5.1.2. DEHB Alt Tipleri

DEHB grubunda olguların %12,3'ü DEHB-DE, diğerleri DEHB-BİL tanısı almıştır. DEHB-HP tanısı alan olgu bulunmamaktadır. Türkiye'de 401 DEHB'li olgu üzerinde yürütülen bir çalışmada DEHB'nin alt tiplerine göre dağılımı DEHB-BİL %78,1; DEHB-DE %17,0 ve DEHB-HP %5,0 olarak bulunmuştur (262). Aynı çalışmada DEHB-HP tipinin ortalama tanı konma yaşı $4,6 \pm 2,1$ olarak saptanmıştır (262). Başka bir çalışmada DEHB-HP kategorisine ait olguların neredeyse

tamamına okul öncesi dönemde tanı konduğu bildirilmiştir (263). Weiss ve ark. bir gözden geçirme yazısında okula başlamayla birlikte DEHB-HP tanısı konan olguların belirgin olarak azaldığını ifade etmiştir (264). Okul öncesi ve okul sonrası dönemde DEHB-HP tanısı alma oranındaki farklılık, okul öncesi dönemde ders çalışma, ödev yapma gibi sürekli dikkat gerektiren aktivitelerin az oluşu nedeniyle bu kategorinin sık olduğu, okula başlamayla birlikte okul öncesi DEHB-HP tanısı alanların DEHB-BİL grubuna geçtiği şeklinde yorumlanabilir. *Bu açıdan çalışmamızda DEHB-HP tanısı alan olgu bulunmayışı ve DEHB grubunda DEHB-BİL oranının %87,7 oluşu yazınla uyumludur.*

5.1.3. Komorbidite

Çalışmamızda DEHB'ye komorbid psikiyatrik hastalıklarından dışlanmayan tek bozukluk KOKGB'dir. Çalışmamızda KOKGB komorbiditesinin dışlama kriteri olmamasının birkaç nedeni vardır. Öncelikle yazında DEHB'de genetik araştırma planlandığında DEHB'in heterojen kliniği ve multifaktöryel genetik zemini nedeniyle DSM kategorilerine göre değil, eşlik eden tanılara göre gruplar oluşturulması önerilmektedir (6, 52, 236). Ayrıca klinik örnekleme DEHB olguların ortalama üçte biri pür DEHB tanısı almaktadır (265). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda komorbidite sıklığı %60-%80 arasında değişmektedir ve bu çalışmalarda DEHB'de en sık saptanan komorbid tanı %40-%60 arası değişen yaygınlığı ile KOKGB'dir (233, 235, 266). KOKGB dışındaki psikiyatrik tanıların dışlandığı bir çalışmada KOKGB komorbiditesi %23 bulunmuştur (245). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada komorbidite oranı %46'dır ve en sık

gözlenen komorbidite %20 yaygınlığıyla KOKGB'dir (240). Genel toplumda KOKGB yaygınlığı %3 ila %10 arasında değişmektedir (270). *Çalışmamızda DEHB grubunun %28,1'inde KOKGB komorbiditesi bulunmaktadır. Bu oran beklendiği gibi toplum örnekleminde bildirilen oranlardan yüksektir, klinik örnekleme benzer yaygınlık oranı bildiren yayınlarla uyumludur.*

5.1.4. Ortalama WISC-R Puanları

Çalışmamızın polimorfizmlerin klinik parametrelere olan etkisinin değerlendirildiği bölümü natüralistik farmakogenetik çalışma olarak tasarlandığı için kontrol grubuna WISC-R uygulanmamıştır. DEHB grubunda 69 olgunun WISC-R sonucu değerlendirmeye alınmıştır. Diğer olguların WISC-R değerlendirmeleri kliniğimizde yapılmadığı için objektifliği ve tutarlılığı bozmaması adına analize dâhil edilmemiştir. Yazında DEHB'nin sözel ve performans alt test puanlarından hangisini daha çok etkilediğine ilişkin sonuçlar çelişkilidir (267, 268). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sözel ve performans IQ puanları arasındaki fark, 1,61 olarak bulunmuştur (Sözel IQ:101,16; performans IQ:102,77) (269). *Bizim çalışmamızda olguların ortalama sözel IQ, performans IQ ve total IQ değerleri sırasıyla $99,78 \pm 12,29$, $103,73 \pm 12,22$ ve $101,78 \pm 14,09$ 'dur. DEHB grubunda gözlenen WISC-R profili yazınla uyumludur.*

5.1.5. Ortalama İlaç Dozu, Tedaviye Verilen Yanıt ve Yan Etki Sıklığı

Bu çalışmada DEHB grubunda yer alan olguların %68'i MPH, %32'si ATX kullanmıştır. DEHB tedavisinde etkin olarak kullanılan MPH ve non-stimulan

tedavi seçeneği olan ATX'in benzer etkinlik ve yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (135, 228). Bu nedenle çalışmamıza her iki tedavi seçeneğini de kullanan olgular dâhil edilmiştir. *Çalışmamızda MPH ve ATX kullanan olguların almış oldukları ortalama ilaç dozu sırasıyla 0,72 mg/kg/gün ve 1,13 mg/kg/gün'dür. Ortalama ilaç dozları yazında etkin tedavi için önerilen dozlarla uyumludur (138, 228).*

Genel olarak her iki ilaç için etki büyüklüğü 0,60 ila 0,80 arasında değişmektedir (136, 228). Farklı çalışmalarda elde edilen etki büyüklüğündeki farklılık yöntemsel farklılıklardan, özellikle tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için kullanılan ölçekte yüzde kaç azalmanın etkinlik kabul edileceğinden kaynaklanmaktadır. Araştırmalarda sıklıkla %25 ya da %40'lık azalma etkinlik kabul edilmektedir. MPH ve ATX'inin etkinliğinin karşılaştırıldığı ve %40'lık azalmanın etkinlik olarak değerlendirildiği bir çalışmada tedaviye yanıt verme oranları sırasıyla %56 ve %45'tir (228). *Çalışmamızda tedaviye verilen yanıt CÖDÖ ile değerlendirilmiş, 6.ayda % 40'lık azalma etkinlik kabul edilmiştir. Tedaviye verilen yanıt CÖDÖ'nün her bir alt puanı için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. CÖDÖ-HP, CÖDÖ-DE ve CÖDÖ-DB'de gözlenen etkinlik oranları sırasıyla %55,4, %71,9 ve %59,2'dir. Bu oranlar yazınla uyumludur.*

Yazında yer alan MPH ve ATX ile ilgili çalışmalarda herhangi bir yan etki gözlenme oranı %30 ila %45 arasında değişmektedir. Ancak tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek ya da başka bir tedaviyle gözlenen yan etkiye müdahale gerektirecek yan etki sıklığı her iki ilaç için de %5'ten azdır (136, 138, 228). Bir çalışmada MPH ve ATX benzer yan etki profiline sahip olduğu, yan etki gözlenen

hasta oranlarının benzer olduğu belirlenmiş, gastrointestinal yan etkilerin ve uyku halinin ATX ile daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (271). Türkiye’de yürütülen bir diğer çalışmada, ATX ile en sık görülen yan etkilerin iştahsızlık, bulantı, sinirlilik ve kilo kaybı, OROS MPH ile en sık görülen yan etkilerin ise iştahsızlık, sinirlilik, uykusuzluk ve baş ağrısı olduğu tespit edilmiştir (272). *Çalışmamızda her iki ilacın da iyi tolere edildiği gözlenmiştir. DEHB grubunda %35 oranında gözlenen herhangi bir yan etki görülme oranı yazınla uyumludur.*

5.2. DEHB ile CES1, NET1 ve ADRA2A Genlerinin İlişkisi

5.2.1. DEHB ile CES1 Geni Gly143Glu Polimorfizminin İlişkisi

Farmakogenetik araştırmalar sonuçları itibariyle klinisyenler için daha kullanışlı bilgiler sağlıyor olsa da; CES1 enzimi ile metabolize olan metilfenidatın ilgili enzimi kodlayan gen polimorfizmlerinde etkinlik ve yan etki profilindeki olası değişimleri araştıran çalışmalar, etki mekanizmasına yönelik araştırmalara göre görece azdır (219) ve ülkemizde şimdiye kadar çalışılmamıştır. Çalışmamızda Gly143Glu polimorfizminin tercih edilmesinin nedeni, CES1 geninde yer alan 30’dan fazla SNP içerisinde düşük enzim aktivitesine neden olan iki SNP’den daha sık görüleni olmasıdır (224). Tüm etnik kökenler birlikte değerlendirildiğinde sıklığı %5’ten az olan Gly143Glu polimorfizminin beyaz, sarı, İspanyol ve Asya ırklarında sıklığı sırasıyla %3,7; %4,3; %2 ve %0 olarak bulunmuştur (224, 225). *Bizim çalışmamızda hem kontrol grubu hem DEHB grubu CES1 geni Gly143Glu polimorfizmi açısından homozigottur. Başka bir deyişle; tüm olgular GG genotipine sahip olup heterozigot olguya rastlanmamıştır. Dolayısıyla Türk toplumunda*

Gly143Glu polimorfizmi sıklığı %0 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç ilgili polimorfizmin Asya toplumundaki sıklığının %0 olduğunu bildiren yayınlarla uyumludur.

5.2.2.DEHB ile NET1 Geni G1287A Polimorfizminin İlişkisi

Noradrenerjik sistemin DEHB’de öneminin daha fazla anlaşılmasıyla birlikte, noradrenerjik yolakla ilişkili reseptörleri, enzimleri kodlayan genler araştırmalarda giderek daha popüler hale gelmektedir. Noradrenalin geri alımını gerçekleştiren taşıyıcıyı kodlayan NET1 geni noradrenerjik yolakla ilgili araştırmalarda ön plana çıkmaktadır. Bugüne kadar 100’de fazla polimorfizm tanımlanan NET1 geni ile ilgili sonuçlar çelişkilidir (23, 66, 114, 141-147). Ülkemizde DEHB’de yapılmış tek NET1 gen polimorfizmi çalışmasında rs2242247 polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (248).*Bizim çalışmamız,DEHB’de NET1 geni G1287A polimorfizminin ülkemizde incelendiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir.*

Kore’de yürütülen DEHB’li çocuklarda G1287A polimorfizminin atlama hatası üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada DEHB grubu için alel sıklıkları G:%73, A:%27 olarak saptanmıştır (214). Yine Koreli araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen tedavi öncesi ve sonrası ölçülen beyin kanlanması ile G1287A polimorfizmi arasında ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, DEHB grubu için alel sıklıklarının aynı oranlarda olduğu gözlenmiştir (G ve A için sırasıyla %73 ve %27) (218). Amerika’da yürütülmüş bir çalışmada DEHB’li çocuklarda G1287A polimorfizmi için alel sıklıkları G:%78, A:%22 olarak hesaplanmıştır (273). Çin’de

gerçekleştirilen majör depresyon ile G1287A polimorfizmi ilişkisinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı kontrollerde alel dağılımı G:%64,3, A:35,7 olarak belirlenmiştir (274). Sağlıklı kontrollerde alel dağılımının belirlendiği Almanya’da yürütülen başka bir çalışmada G1287A polimorfizmi için G:%66, A:%34 sıklıkta bulunduğu saptanmıştır (275). Bu oranlar incelendiğinde G1287A polimorfizminin alel frekansının etnik kökenden etkilenmediği söylenebilir. G alelini risk aleli olarak tanımlayan çalışmaların yanı sıra A alelini kötü klinik gidişle ilişkilendiren ve risk aleli olarak tanımlayan araştırmalar da mevcuttur (214-218). *Bizim çalışmamızda G1287A polimorfizminin alel dağılımları kontrol grubunda G:%63,8, A:%36,2; DEHB grubunda G:%57,5, A:%42,5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca her iki grupta alel dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinden saptığı gözlenmiştir. Çalışmanın kontrol grubunda G1287A polimorfizmi için alel dağılımı yazın bilgisiyle uyumludur ve Türk toplumunda alel frekansının farklı etnik kökenlerde yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda DEHB grubunda gözlenen G aleli frekansında azalma buna karşın A aleli frekansında artma yazında DEHB grubunda G aleli frekansını yüksek olarak saptayan ve G alelini DEHB için risk aleli olarak tanımlayan çalışmalar ile uyumsuzken, A alelinin riskli alel olarak saptandığı çalışmalarla uyumludur. Önemli diğer bir nokta ise; bu çalışmanın G1287A polimorfizminin Türk popülasyonunda incelendiği ilk çalışma olması nedeniyle kontrol grubunda belirlenen alel sıklıklarının ileriki çalışmalar için yön gösterici olmasıdır.*

Tartışılması gereken bir diğer konu ilgili polimorfizm için DEHB ve kontrol grubunda belirlenen Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadır. Bu durum DEHB

grubunda hasta seçimindeki olası biastan (randomize olmayan seçim) kaynaklanıyor olabilir. Kontrol grubunun randomize olmayan seçimi de eşitlikten sapmayı açıklayabilir. Yazında eşitlikten sapmaya neden olabilecek birçok biyolojik ya da biyolojik olmayan faktör tanımlanmıştır (291). Bu faktörler içerisinde ülkemizde akraba evliliğin sıklığı ve çalışmanın popülasyonunun oldukça özel bir alandan seçilmiş (Gazi Üniversitesi Çocuk Psikiyatri Polikliniği) olması sapmayı açıklayabilecek diğer olası faktörlerdir. Bir çalışmada hem kontrol grubunda hem vaka grubunda görülen sapmanın, vaka ve kontrol grubundaki olguların eş zamanlı aynı labarotarda aynı teknisyen tarafından çalışılması nedeniyle minimal hata anlamına da geldiği ifade edilmiştir (292). Bu açıdan araştırmanın teknik kısmının benzer şartlarda yürütüldüğü çalışmamızda da hem kontrol hem DEHB grubunda sapma gözlenmiş olması sonuçların güvenilir olduğu şeklinde yorumlanabilir.

G1287A polimorfizminin incelendiği bir metaanalizde G1287A polimorfizmi ile ilgili veriler 5 araştırmadan elde edilmiş, metaanalizde DEHB ile G1287A polimorfizmi arasında ($OR=1,06$, $p=0,279$) anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (106). Bir bağlantı analizi çalışmasında 14 noradrenerjik gende 91 SNP'nin haritalaması yapılmış ve G1287A polimorfizminin artmış ailesel geçiş gösterdiği saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda G1287A polimorfizminin kontrol ve DEHB grupları arasında alel dağılımı karşılaştırılmış, DEHB ile G1287A polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($OR=1,31$, $p=0,200$). Bu bulgu ilgili polimorfizmle DEHB arasında ilişki saptamayan yazın bilgisiyle uyumludur.

DEHB'de cinsiyet farklılığına dair yazın bilgisi gün geçtikçe artmaktadır (150). Erkekler ve kızlar arasındaki temel farklılıklar birkaç madde ile özetlenebilir.

Öncelikle DEHB'nin sıklığı erkeklerde daha fazladır . İkinci olarak kızlar sıklıkla DEHB-DE alt tipi tanısı almakta ve anksiyete bozukluğu, depresyon gibi komorbiditeleri daha sık göstermektedir (276). Ayrıca beyin görüntüleme çalışmalarında kızlarda sol kaudat nukleus ve posterior inferior vermiste kanlanmada azalma gözlenirken, erkeklerde serebellumun başka bölgelerinde ve sağ globus pallidusta azalma gözlenmiştir (277). DEHB'de cinsiyetler arasında görülen bu farklılıkları açıklamaya yönelik bir takım teoriler ortaya atılmıştır. İlk olarak “genetik doz” teorisi gündeme gelmiştir ve özetle kızlarda DEHB gelişmesi için erkeklere göre daha fazla riskli alelin gerekli olduğunu iddia etmektedir (150). Şayet bu teori doğru ise DEHB'li kızların akrabalarında erkek DEHB'lilerin akrabalarına göre daha fazla DEHB gözlenmelidir ki bu durum aile çalışmalarında gözlenmemiştir (278). Dolayısıyla genetik doz teorisi ile erkek kız farklılığı açıklanamamıştır. Son yıllarda öne çıkan iddia ise “aday genlerin farklı cinsiyetlerde farklı etkileri olduğu” teorisidir (150). NET-KO farelerde yürütülen bir hayvan çalışmasında dişi farelerin erkeklere göre anksiojenik değişimlere daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (279). Bir başka çalışmada noradrenerjik sistemin strese cevabı incelenmiş ve kızların daha duyarlı olduğu bulunmuştur (280). Dört aday genin (COMT, MAO, SLC6A4 ve NET1) cinsiyet üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada NET1 geninin rs3785143 polimorfizminin kızlarda DEHB ile ilişkisi gösterilmiş ancak erkeklerde gösterilememiştir (150). Önceki hayvan çalışmaları ile uyumlu olan bu bulgu NET1 geninin kızlarda daha büyük risk oluşturduğu şeklinde yorumlanmıştır (150). Bir başka çalışmada NET1 geninde yer alan 30 SNP'nin DEHB ile ilişkisi incelenmiş, 5 SNP ilişkili bulunmuştur.

Aynı çalışmada bir önceki çalışmayla benzer şekilde rs3785143 polimorfizminin kızlarda içe atım sorunları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada G1287A polimorfizmi DEHB ile ilişkili bulunmamış ve cinsiyetler arasında bir farklılığa neden olmadığı gözlenmiştir (281). *Bizim çalışmamızda G1287A polimorfizmine ait genotiplerin cinsiyete göre DEHB ve kontrol grubunda dağılımı incelendiğinde ilgili polimorfizmin cinsiyetler arasında farklı etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu G1287A polimorfizminin cinsiyetler üzerine farklılığa neden olmadığına gösterildiği tek çalışma ile uyumludur. Ancak bu sonuçların daha büyük örneklemli çalışmalarda tekrarlanmaya ihtiyacı vardır.*

5.2.3.DEHB ile ADRA2A Geni C1291G Polimorfizminin İlişkisi

DEHB patofizyolojisinde noradrenerjik sistemin önem arz eden bir diğer ünitesi presinaptik yerleşimli alfa-2 reseptörlerdir (152). Bu üniteye yer alan en önemli aday gen ise prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus başta olmak üzere beyinde en yaygın bulunan alfa-2 reseptör alt tipi ADRA2A'yı kodlayan ADRA2A genidir (153). Bu aday genin DEHB ile ilişkilendirme çalışmalarında 2 SNP öne çıkmıştır: C1291G ve DraI polimorfizmleri (158). Ülkemizde ADRA2A geni ile ilgili, koroner arter cerrahisinde deksmetomidine verilen cevabın, bir de sigara içme davranışının C1291G polimorfizmi ile ilişkisinin incelendiği iki araştırma bulunmaktadır (289, 290). *Bu açıdan bizim çalışmamız ülkemizde DEHB'de ADRA2A geni C1291G polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir.*

ADRA2A geni C1291G polimorfizminin alel frekansları farklı ırklarda oldukça farklı dağılımlar göstermektedir. Beyaz ırklarında yapılan çalışmalarda C aleli daha yüksek frekansa sahip olduğu saptanmıştır: İspanya C:%78 G:%22; Brezilya C:%74 G:%26 (286, 287). Buna karşılık Uzak Doğu’da G aleli frekansı daha yüksektir: Çin C:%30 G:%70, Japonya C:%28 G:%72 (287, 288). Ülkemizde yapılan iki çalışmada da sağlıklı kontrollerde C1291G polimorfizminin alel frekansları C:%64 G:%36 olarak belirlenmiştir (289, 290). *Bizim çalışmamızda ADRA2A geni C1291G polimorfizminin genotip frekansları DEHB grubunda CC %80,7, CG %12,3, GG %7; kontrol grubunda ise CC %65,1, CG %20,5, GG %14,5 olarak bulunmuştur. DEHB grubunda C aleli görülme sıklığı %86,8, G aleli görülme sıklığı %13,2 iken; kontrol grubunda C aleli görülme sıklığı %75,3, G aleli görülme sıklığı %24,7 olarak belirlenmiştir. Bu sonuca göre kontrol grubunda alel dağılımı G aleli lehine sıklığın biraz daha yüksek saptanmış olmasıyla birlikte (%75,3’e karşı %64) daha önce ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Dikkat çeken bulgu, Türkiye toplumundaki C1291G polimorfizminin alel dağılımı Beyaz toplumlarındaki alel dağılımlarıyla neredeyse birebir örtüşmesidir. G alel frekansının ülkemizde daha önce yapılan çalışmalardan daha yüksek bulunması ilgili çalışmaların anestezi ve reanimasyon kliniği ve eczacılık fakültesinde yürütülmüş olması nedeniyle bizim çalışmamızın kontrol grubunun seçiminin içleme ve dışlama kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızın, Beyaz toplumlarının psikiyatri ve çocuk psikiyatri kliniklerinde yürütülen çalışmaların kontrol gruplarıyla birebir örtüşen alel dağılımı bu düşüncemizi desteklemektedir.*

Tartışılması gereken bir diğer konu ilgili polimorfizm için DEHB ve kontrol grubunda belirlenen Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmadır. Bu durum DEHB grubunda hasta seçimindeki olası biastan kaynaklanıyor olabilir. Kontrol grubunun randomize olmayan seçimi de eşitlikten sapmayı açıklayabilir. Yazında eşitlikten sapmaya neden olabilecek birçok biyolojik ya da biyolojik olmayan faktör tanımlanmıştır (291). Bu faktörler içerisinde ülkemizde akraba evliliğin sıklığı ve çalışmanın popülasyonunun oldukça özel bir alandan seçilmiş (Gazi Üniversitesi Çocuk Psikiyatri Polikliniği) olması sapmayı açıklayabilecek diğer olası faktörlerdir. Bir çalışmada hem kontrol grubunda hem vaka grubunda görülen sapmanın, vaka ve kontrol grubundaki olguların eş zamanlı aynı laboratorda aynı teknisyen tarafından çalışılması nedeniyle minimal hata anlamına da geldiği ifade edilmiştir (292). Bu açıdan araştırmanın teknik kısmının benzer şartlarda yürütüldüğü çalışmamızda da hem kontrol hem DEHB grubunda sapma gözlenmiş olması sonuçların güvenilir olduğu şeklinde yorumlanabilir.

C1291G polimorfizmi ile yapılan çalışmalarda DEHB ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar olduğu gibi (282, 283, 284) aksi yönde sonuç bildiren araştırmalarda mevcuttur (160-163). Bir metanalizde 11 araştırma değerlendirmeye alınmış, sonuçta C1291G polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (106). Comings ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada G aleli dışa atım problemleriyle, C aleli içe atım problemleriyle ilişkilendirilmiştir (282). Brazilyada yapılan bir çalışmada GG genotipi taşıyan olguların dikkatsizlik skorlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (284). G alelinin DEHB için risk oluşturduğunu saptayan çalışmaların yanısıra aksi sonuç bildiren yayınlar da mevcuttur. Çin’de

yürütülen bir çalışmada GG genotipine sahip DEHB'li olguların daha düşük DEHB belirti skorlarına sahip olduğu saptanmıştır (285). Doksan üç DEHB'li olgunun ve onların 50 sağlıklı kardeşinin değerlendirildiği bir bağıntı analizi çalışmasında C aleli DEHB ile ilişkili bulunmuştur (283). Ek olarak farmakogenetik çalışmalarda C aleli kötü klinik gidişle ilişkilendirilmiştir (211-213). *Bizim çalışmamızda ADRA2A geni C1291G polimorfizminin DEHB ve kontrol grubunda genotip frekansları (CC, CG ve GG) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.044<0,05$). Benzer şekilde DEHB ve kontrol grubunda alel frekansları (C ve G) arasında da anlamlı bir fark saptanmıştır (OR:2,17; $p=0.003<0,05$). Homozigot CC genotipi ile diğer genotipler arasında karşılaştırma yapıldığında da anlamlı fark olduğu görülmüştür (OR:2,24; $p=0.013<0,05$). Buna göre, C aleline sahip olan bireylerde hastalanma riski G aleline sahip olan bireylere göre 2,17 kat; CC genotipine sahip olan bireylerde diğer genotiplere göre 2,24 kat artmaktadır. Sonuç olarak C1291G polimorfizmi DEHB ile ilişkilidir ve C aleli riskli aleldir. Bu sonuç G alelini riskli bulan araştırmalarla uyumsuz iken, C alelini riskli alel olarak saptayan ve kötü klinikle ilişkilendiren çalışmalarla örtüşmektedir.*

DEHB'de cinsiyetler arasında gerek demografik özelliklerde gerek klinik görünümde belirgin farklılıklar olduğu NET1 geninin cinsiyet üzerine etkisinin irdelendiği bölümde vurgulanmış, günümüzde bu farklılığa neden olan durumun aynı aday genin erkek ve kızlarda farklı etkileri olabileceği görüşüyle açıklanmaya çalışıldığı ifade edilmişti. Bizim bilgimize göre ADRA2A geni C1291G polimorfizminin erkek ve kızlarda gözlenen olası farklı etkileri inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. *Bizim çalışmamızda ADRA2A geni C1291G*

polimorfizminin cinsiyete göre DEHB ve kontrol grubunda dağılımı incelendiğinde DEHB ile ilişkili bulunan polimorfizmin farklı cinsiyetlerde farklı derecede riske neden olduğu saptanmıştır. Şöyle ki homozigot CC genotipine sahip erkeklerde diğer genotiplere göre hastalanma riski 2,43 kat artmaktadır (OR:2,43; p=0,013). Bu sonuç; aynı aday genin farklı cinsiyette farklı kliniğe yol açması hipotezini desteklemiştir. Ayrıca yazında ADRA2A geni C1291G polimorfizminin DEHB ile ilişkisi üzerine cinsiyetin rolünü vurgulayan ilk çalışma olması bakımından dikkate değerdir.

5.3. NET1 ve ADRA2A Gen Polimorfizmlerinin Klinik Yansımaları

5.3.1 NET1 Geni G1287A Polimorfizminin Klinik Yansımaları

G1287A polimorfizminin MPH tedavisine yanıtla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada AA genotipi kötü yanıtla ilişkilendirilmişken (26), bir diğer çalışmada GG genotipi tedaviye iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur (214). Başka bir araştırmada G/G genotipine sahip olguların G/A ve A/A grubuna göre sürekli performans testinde daha az yanlış pozitif cevap verdiği saptanmış, bu bulgu G alelinin DEHB’de davranışı durdurabilme defisitine karşı koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (215). Daha önce tedavi almamış 101 DEHB’li çocuk üzerinde yürütülen bir araştırmada işitsel/görsel seçici dikkat testleri ve sürekli dikkat testi kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası tepki süreleri hesaplanmış, A aleli frekansı ile tepki süresindeki uzama arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (216). Bu veriler ışığında yazında A alelinin daha çok dikkatsizlikle ilişkili olduğu, G alelinin

tedaviye iyi yanıtla ilişkili olduğu konusunda fikir birliğinin varlığından söz edilebilir.

Bizim çalışmamızda G1287A polimorfizmine ait genotipler ile klinik ve demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedaviye yanıt ve yan etki varlığı arasında ilişki önce üçlü (GG, GA ve AA arasında), sonra da ikili (GG ile diğerleri ve AA ile diğerleri) karşılaştırmalarla değerlendirilmiştir. İstatiksel açıdan anlamlı olarak; AA genotipine sahip DEHB'li bireylerin başlangıç CÖDÖ-DE puanlarının daha yüksek olduğu, GG genotipine sahip DEHB'li bireylerde KOKGB eş tanısının daha sık olduğu, AA genotipine sahip bireylerde KOKGB eş tanısının daha az olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar hep birlikte değerlendirildiğinde A alelinin DEHB belirti kümelerinden dikkatsizlikle daha çok ilişkili olduğu, bu nedenle A aleli açısından homozigot olguların daha az dışa vuran davranış sergilediği şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgu A alelinin tepki süresinde uzama gibi dikkatsizlik belirti kümesiyle ilişkili olduğunu bildiren yazın bilgisiyle uyumludur. Ancak yazın bilgisiyle uyumsuz olarak G aleli daha iyi klinik görünüm ve gidişle ilişkilendirilmemiştir. Buraya kadar tartışılan A alelinin dikkatsizlik ve ilişkili belirtilere neden olduğuna dair çıkarımımızla çelişen bir veri olarak, çalışmamızda AA genotipine sahip DEHB'li bireylerde CÖDÖ-DB puanına göre tedaviye yanıtın zayıf olduğu saptanmıştır. Ancak veriler daha dikkatle incelendiğinde AA genotipine sahip olguların başlangıç CÖDÖ-DB puanlarının, istatiksel açıdan anlamlı olmasa da, daha düşük olduğu görülmüştür. Başka bir deyişle, tedavi öncesi düşük olan puan tedavi sonrası da düşük kalmış, bu nedenle sanki tedaviyle

değişim elde edilmemiş gibi bir sonuca neden olmuştur. Dolayısıyla sanki çelişen bir veri görünse de bu durum A alelinin daha çok dikkatsizlikle ilişkili olduğu, bu nedenle AA genotipine sahip bireylerde daha az dışa vuran davranış görüldüğü çıkarımımızı desteklemektedir. Diğer klinik parametreler ile NET1 geni G1287A polimorfizmi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

5.3.2. ADRA2A Geni C1291G Polimorfizminin Klinik Yansımaları

Tedavi ile ADRA2A geninde yer alan C1291G polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı 106 DEHB’li çocuk üzerinde yapılan çalışmada G/G ve G/C aleli taşıyan bireyler G aleli taşımayanlara göre dikkat semptomlarında daha fazla düzelme saptanmıştır (211). Noradrenerjik yolların daha çok uyanıklık ve dikkatle ilgili olduğu hipotezinden yola çıkarak kurgulanan bir çalışmada 59 DEHB-DE tanılı çocuk alınmış, C1291G polimorfizmleri incelenerek G aleli (+) ve (-) şeklinde iki gruba ayrılmış, MPH ile 4 haftalık tedavi sonrası SNAP-IV dikkatsizlik skorunda %50 den fazla iyileşme görülenlerin oranı G (+) grupta %72,5 iken G (-) grupta %47,4 olarak bulunmuştur (212). Kore’de yapılan bir diğer çalışmada, 114 DEHB’li çocuk 8 haftalık MPH tedavisinden sonra DEHB değerlendirme ölçeği (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale) ile değerlendirilmiş, %50 den fazla iyileşme görülenlerin oranı G/G alelinde %76,9 iken G/C ve C/C olanlarda sırasıyla %46,0 ve %41,7’dir (213). Bu veriler ışığında C alelinin kötü klinik görünüm ve gidiş, G alelinin daha iyi klinik görünüm ve gidişle ilişkili olduğu yorumu yapılabilir. *Bizim çalışmamızda C1291G polimorfizmine ait genotipler ile yaş, cinsiyet, DEHB alt tipi, başlangıç CÖDÖ*

puanları, komorbidite varlığı, WISC-R testi sonuçları, tedaviye yanıt ve yan etki varlığı arasında ilişki önce üçlü (CC, CG ve GG arasında), sonra da ikili (CC ile diğerleri ve GG ile diğerleri) karşılaştırmalarla değerlendirilmiştir. C1291G polimorfizmine ait genotipler ile klinik görünüm ve gidişe ait özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda C alelinin DEHB için riskli alel olarak saptanmış olması C alelinin kötü klinik görünüm ve gidişe ilişkili olduğunu bildiren yazın bilgisiyle uyumlu görünmesine karşın, C alelinin daha kötü ya da G alelinin daha iyi klinik özelliklerle ilişkili olduğuna dair veri saptanmamış olması yazın bilgisiyle uyumsuzdur.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ADRA2A geni C1291G polimorfizminin DEHB ilişkili olduğu, ek olarak erkeklerde bu ilişkinin daha da önemli olduğu saptanmıştır. Ayrıca, NET1 geni G1287A polimorfizminin A alelinin daha çok dikkatsizlikle ilgili olduğu belirlenmiştir. Önemli bir diğer sonuç Türkiye toplumunun CES1 geni GLY143GLU polimorfizmi açısından homozigot olduğunun tespit edilmiş olmasıdır. DEHB’de aday gen çalışmaları her zaman DEHB patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Bu çalışmanın sonuçları ülkemizde ve dünyada yapılacak söz konusu aday genlere ilişkin çalışmalara fikir verecektir. Ayrıca bu ve benzeri araştırmalardan elde edilecek sonuçlarla risk altındaki bireyler taranabilir, bu bireylerin erken teşhisi, uygun tedaviye yönlendirilmesi ve önlenabilir diğer risk faktörlerinden uzaklaştırılması gibi genetik danışmanlık sağlanabilir. Farmakogenetik araştırmalar ise, “hastalık yoktur hasta vardır” önermesine uygun olarak tedavilerin bireyselleşmesine öncülük etmesi açısından ayrıca değerlidir.

6. SONUÇLAR

1. Hem kontrol hem DEHB grubunda CES1 geni Gly143Glu polimorfizmi açısından bütün bireylerin homozigot GG genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ile Türkiye toplumunun ilgili polimorfizm için homozigot olduğu gösterilmiştir.
2. Türkiye toplumunda NET1 geni G1287A polimorfizmine ait genotipler ile DEHB arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir.
3. DEHB ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı ile NET1 geni G1287A polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlenmiştir.
4. Türkiye toplumunda ADRA2A geni C1291G polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. C aleline sahip olmanın ve CC homozigot genotipine sahip olmanın DEHB için risk oluşturduğu saptanmıştır.
5. DEHB ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı ile ADRA2A geni C1291G polimorfizmi arasında anlamlı ilişki varlığı belirlenmiştir. C alelinin ve CC genotipinin erkeklerde DEHB için daha önemli risk etkeni olduğu saptanmıştır. Yazında ADRA2A geni C1291G polimorfizminin DEHB ile ilişkisi üzerine cinsiyetin rolü olduğunu belirten ilk veri olması bu bulguyu ayrıca önemli kılmıştır.
6. NET1 geni G1287A polimorfizmine ait genotipler ile bazı klinik parametreler arasında anlamlı ilişki varlığı saptanmıştır. GG genotipine sahip DEHB'li bireylerde KOKGB eş tanısının daha sık olduğu, AA

genotipine sahip bireylerde KOKGB eş tanısının daha az olduğu, AA genotipine sahip DEHB'li bireylerin başlangıç CÖDÖ-DE puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan hareketle A alelinin daha çok dikkatsizlik belirti kümesiyle ilişkili olduğu, AA genotipine sahip olguların daha az dışa vuran davranış sergilediği çıkarımı yapılmıştır.

7. ADRA2A geni C1291G polimorfizmine ait genotipler ile klinik parametreler arasında anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-V), Washington:American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 3. Baskıdan çeviri. Çev: Uzbay İT. İstanbul:İstanbul Tıp Kitabevi, 2012.
3. Barkley RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: Guilford Press, 2006.
4. Biederman J, Faraone SV. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet 2005; 366: 237-248.
5. Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Epidemiyolojik Veriler. Türkiye Klinikleri J Ped. Sci. 2010; 6(2):1-5
6. Güney E, Ceylan MF, İşeri E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları.Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry, 2011; 3(4): 664-682.
7. Cantwell D. Psychiatric illness in families of hyperactive children, Arch Gen Psychiatry 1972; 27: 414-423.
8. Morrison JL, Stewart M. Bilateral inheritance as evidence of polygenicity in the hyperactive child syndrome. J Nerv Ment Disease 1974; 158:226-228.
9. Asherson P. IMAGE Consortium. Attention-deficit hyperactivity disorder in the post-genomic era. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl.1): I50-I70.
10. Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 2001; 10:299-316.

11. 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.
12. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57:1313–1323.
13. Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. A current update on ADHD pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*, 2010; 11(3):407–419.
14. 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.
15. Polanczyk G, Bigarella MP, Hutz MH, Rohde LA. Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2462-2473.
16. 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.
17. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006; 45: 1314--1322.
18. McGough JJ, McCracken JT, Loo SK, Manganiello M, Leung MC, Tietjens JR et al. A candidate gene analysis of methylphenidate response in attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009; 48:1155--1164.
19. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum, Genet* 2008; 82: 1241--1248.

20. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*, 2009; 57: 731--733.
21. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*, 1999; 46:1234–1242.
22. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW, et al. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci*, 2000; 3:465–471.
23. Xu X, Knight J, Brookes K, Mill J, Sham P, Craig I, et al. DNA pooling analysis of 21 norepinephrine transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet*, 2005; 134B:115–118.
24. Moron JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci*, 2002; 22:389–395.
25. Yang L, Qian Q, Liu L, Li H, Faraone SV, Wang Y. Adrenergic neurotransmitter system transporter and receptor genes associated with atomoxetine response in attention-deficit hyperactivity disorder children. *J Neurol Transm*, 2013; 120:1127-1133.
26. Yang L, Wang Y, Li J, Faraone SV. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2004; 43:1154–1158.
27. Ramoz N, Boni C, Downing AM, Close SL, Peters SL, Prokop AM, et al. A haplotype of the norepinephrine transporter gene SLC6A2 is associated with clinical response to atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2009; 34:2135-2142.
28. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010; 19:237–257

29. Klug Ws, Cumming MR. Genetik Kavramlar. 6.baskıdan çeviri. ÇEV: Öner C. Ankara: Palme Yayıncılık, 2003.
30. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harreington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. Br J Psychiatry, 1999; 174:105-111.
31. Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: BJ Saddock, VA Saddock, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 2679-2692.
32. Stevenson J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. Behav Genet 1992; 22:337-344.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Faraone SV, Mick E. Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder.Psychiatr Clin North Am, 2010; 33(1):159–180.
39. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Muncy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000; 39:1432-1437.

40. Albers-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.
41. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev*, 2000; 20:568-581.
42. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention deficit/ hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 2002; 3:617-628.
43. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In: DS Charney, EJ Nestler, editors. *Neurobiology of Mental Illness*, 2nd ed. New York:Oxford University Press, 2004; 979-999
44. Güçlü O, Erkıran M. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yüklülük. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7:32-41.
45. 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.
46. Aydın H, Diler RS, Yurdağül E, Uğuz Ş, Şeydaoğlu G. DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2006; 9:70-74.
47. Safer DJ. A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet* 1973; 3:175-186.37.
48. 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.
49. Faraone SV, Biederman J. Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:533-541.

50. 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.
51. 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.
52. Akgün GM, Tufan E, Yurteri N, Erdogan A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2011; 3:15-48.
53. Omenn G.S. Genetic issues in the syndrome of minimal brain dysfunctions. *Sem Psychiatry*, 1973; 5:5-17.
54. Deutsch CK, Matthysse 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.
55. 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.
56. Bidwell LC, Willcutt EG, Defries JC. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2007; 62:991–998.
57. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *Am J Psychiatry*, 2001; 158:1884–1890.
58. Goos LM, Crosbie J, Payne S. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *Am J Psychiatry*, 2009; 166:711–717
59. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT. Validity of the executive function theory of attentiondeficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 2005; 57:1336–1346

60. Durston S, Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: A focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2009; 33:674–689
61. Durston S. Imaging genetics in ADHD. *NeuroImage*, 2010; 53:832–838
62. Manolio TA, Rodriguez LL, Brooks L, Abecasis G, Ballinger D, Daly M, et al. New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. *Nat Genet*, 2007; 39:1045–1051
63. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum genet*, 2009; 126:13–50
64. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1337–1344
65. Lasky-Su J, Anney RJ, Neale BM, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1355–1358
66. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1345–1354
67. Sonuga-Barke EJ, Lasky-Su J, Neale BM, Oades R, Chen W, Franke B, et al. Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1359–1368
68. 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

69. Nyholt DR. Principles of linkage analysis. In: Neale BM, Ferreira MAR, Medland SE, Posthuma D, editors. Statistical genetics. New York: Taylor&Francis Group, 2009;113-130.
70. 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.
71. 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(4):959–63.
72. Bakker SC, 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(5):1251–1260
73. 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.
74. 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
75. Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry*, 2006; 11:196–205
76. Asherson P, Zhou K, Anney RJ, Franke B, Buitelaar J, Ebstein R, et al. A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol Psychiatry*, 2008; 13:514–521

77. Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, Sklar PB, D'Angelo E, Gonzalez-Heydrich J, et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1387–1391
78. Romanos M, Freitag C, Jacob C, Craig DW, Dempfle A, Nguyen TT, et al. Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry*, 2008; 13:522–530
79. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1392–1398
80. Sluis SVD, Posthuma D. Single-locus association models. In: Neale BM, Ferreira MAR, Medland SE, Posthuma D, editors. *Statistical genetics*. New York: Taylor&Francis Group, 2009; 323-351.
81. 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
82. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet*, 2001; 29:306–309
83. Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 2005; 1:9
84. Russell VA. Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Protoc Neurosci*, 2011; 9:9-35
85. Sagvolden T, Johansen EB, Wøien G, Walaas SI, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, et al. The spontaneously hypertensive rat model of ADHD-the importance of selecting the appropriate reference strain. *Neuropharmacology*, 2009; 57:619–626
86. Bari A, Robbins TW. Animal models of ADHD. *Curr Top Behav Neurosci*, 2011; 7:149–185

87. Kostrzewa RM, Kostrzewa JP, Brown RW, Nowak P, Brus R. Dopamine receptor supersensitivity: development, mechanisms, presentation, and clinical applicability. *Neurotox Res*, 2008; 14:121–128
88. Fumagalli F, Gainetdinov RR, Valenzano KJ, Caron MG. Role of dopamine transporter in methamphetamine-induced neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *J Neurosci*, 1998; 18:4861–4869
89. Gainetdinov RR. Strengths and limitations of genetic models of ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2010; 2:21–30
90. Jones SR, Gainetdinov RR, Jaber M, Giros B, Wightman RM, Caron MG. Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95:4029–4034
91. 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.
92. Gainetdinov RR, Jones SR, Caron MG. Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. *Biol Psychiatry*, 1999; 46:303–311.
93. Gainetdinov RR, Caron MG. Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001; 40:380–382.
94. Leo D, Gainetdinov RR. Transgenic mouse models for ADHD. *Cell Tissue Res*, 2013; 354:259–271.
95. Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Caron MG. Monoamine transporter pharmacology and mutant mice. *Trends Pharmacol Sci*, 2002; 23:367–373
96. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW, et al. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci*, 2000; 3:465–471
97. Kalueff AV, Fox MA, Gallagher PS, Murphy DL. Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome-like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice. *Genes Brain Behav*, 2007; 6:389–400

98. Barnes JJM, Dean AJ, Nandam LS, O'Connell RG, Bellgrove MA. The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes. *Biol Psychiatry*, 2011; 69:127–143
99. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*, 2007; 17: 39–5
100. Oldenhof J, Vickery R, AnaW M, Oak J, Ray A, Schoots O, et al. SH3 binding domains in the dopamine D4 receptor. *Biochemistry (Mosc)*, 1998; 37:15726–15736
101. Gelernter J, Kennedy JL, van Tol HH, Civelli O, Kidd KK. The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics*, 1992; 13:208–210
102. Floresco SB, Tse MT. Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J Neurosci*, 2007; 27:2045–2057
103. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg B, Murphy D, Hamer D. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 1996; 12:81–84
104. Ebstein R, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, et al. Dopamine D4 receptor(DRD4) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 1996; 12:78–80
105. Faraone S, Biederman J, WeiVenbach B, Keith T, Chu M, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 1999; 156:768–770
106. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 2009; 126:51–90
107. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: One decade of research. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:303-327.

108. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Metaanalysis 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
109. Gelernter J, Kruger S, Pakstis AJ, Pacholczyk T, Sparkes RS, Kidd KK, et al. Assignment of the norepinephrine transporter protein (NET1) locus to chromosome 16. *Genomics*, 1999; 18:690–692.
110. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara S. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive noradrenaline transporter. *Nature*, 1991; 350:350-354
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry*, 2009; 14:546–554.
115. Langley K, Marshall L, van den Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, et al. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry*, 2004; 161:133–138.
116. 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.

117. Langley K, Fowler TA, Grady DL, Moyzis RK, Holmans PA, van den Bree MB, et al. Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2009; 18:26–32.
118. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, GriYn CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 1992; 14:1104–1106.
119. Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, et al. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol*, 1999; 409:38–56
120. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2000; 9(1):77–97.
121. 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; 283:397–402.
122. Doucette-Stamm LA, Blakely DJ, Tian J, Mockus S, Mao JJ. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet Epidemiol*, 1995; 12:303–308.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000; 24:21–25.
 127. Todd RD, Jong YJ, Lobos EA, Reich W, Heath AC, Neuman RJ. No association of the dopamine transporter gene 3-VNTR polymorphism with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet*, 2001; 105:745–748.
 128. Yang L, Ji N, Guan LL, Chen Y, Qian QJ, Wang YF. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in different age group. *Beijing DaXue Xue Bao* 2007; 39(3):229-32.
 129. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Ades J, Gorwood P. Metaanalysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*, 2005; 15, 53–59.
 130. 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.
 131. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63:74–81.
 132. 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: evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63:462–469
 133. Levin EY, Levenberg B, Kaufman S. The enzymatic conversion of 3,4-dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine. *J Biol Chem*, 1960; 235: 2080–2086.

134. Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67(Suppl 8):7–12.
135. Cetin FH, Isik Taner Y, Tas Torun Y, Tunca H. Atomoxetine and methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a six-month follow-up study. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2013; 23(Suppl. 1):80.
136. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 2002; 159(11):1896–1901.
137. Porzgen P, Bonisch H, Bruss M. Molecular cloning and organization of the coding region of the human norepinephrine transporter gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 215:1145–1150.
138. Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther*, 2003; 25(12):3065–3083
139. Bruno KJ, Freet CS, Twining RC, Egami K, Grigson PS, Hess EJ. Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiol Dis*, 2007; 25:206–216.
140. Sontag TA, Tucha O, Walitza S, Lange KW. Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2011; 2:1–20.
141. 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.
142. 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; 134B:67–72
143. Cho SC, Kim JW, Kim BN, Hwang JW, Park M, Kim SA, et al. No evidence of an association between norepinephrine transporter gene polymorphisms

and attention deficit hyperactivity disorder: a family-based and case-control association study in a Korean sample. *Neuropsychobiology*, 2008; 57:131–138

144. Kim CH, Waldman ID, Blakely RD, Kim KS. Functional gene variation in the human norepinephrine transporter: association with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1129:256–260
145. Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103:19164–19169
146. Kim JW, Biederman J, McGrath CL, Doyle AE, Mick E, Fagerness J, et al. Further evidence of association between two NET singlenucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry*, 2008; 13:624–630.
147. Xu X, Hawi Z, Brookes KJ, Anney R, Bellgrove M, Franke B, et al. Replication of a rare protective allele in the noradrenaline transporter gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1564–1567.
148. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deWcit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*, 2006; 11:934–953.
149. Retz W, Rosler M, Kissling C, Wiemann S, Hunnerkopf R, Coogan A, et al. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults. *J Neural Transm*, 2008; 115:323–329.
150. Biederman J, Kim JW, Doyle AE, Mick E, Fagerness J, Smoller JW, et al. Sexually dimorphic effects of four genes (COMT, SLC6A2, MAOA, SLC6A4) in genetic associations of ADHD: a preliminary study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B:1511–1518.

151. Hawi Z, Matthews N, Barry E, Kirley A, Wagner J, Wallace RH. A high density linkage disequilibrium mapping in 14 noradrenergic genes: evidence of association between SLC6A2, ADRA1B and ADHD. *Psychopharmacology*, 2013; 225:895–902
152. Newcorn, JH.; Schulz, KP.; Halperin, JM. Adrenergic agonists: clonidine and guanfacine. In: Martin, A.; Scahill, L.; Charney, DS., editors. *Pediatric psychopharmacology: principles and practice*. New York: Oxford University Press, 2003; 264-273.
153. Aoki C, Go CG, Venkatesan C, Kurose H. Perikaryal and synaptic localization of alpha 2A adrenergic receptor-like immunoreactivity. *Brain Res*, 1994; 650(2):181–204.
154. Yang-Feng TL, Kobilka BKC MG, Lefkowitz RJ, Francke U. Chromosomal assignment of genes for an alpha-adrenergic receptor (ADRAR) and for another member of this receptor family coupled to guanine nucleotide regulatory proteins (RG21). *Cytogenet Cell Genet*, 1987; 46:722–723
155. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53:448–455.
156. Spencer T, Biederman J. Non-stimulant treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*, 2001; 6(suppl 1): S109 –S119.
157. Bidwell LC, Dew RE, Kollins SH. Alpha-2 Adrenergic Receptors and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2010; 12(5): 366–373.
158. Bono M, Cases A, Oriola J. Polymorphisms of the human alpha 2A-adrenergic receptor gene in a Catalan population: description of a new polymorphism in the promoter region. *Gene Geogr*, 1996; 10: 151–159.
159. Lario S, Calls J, Cases A. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet*, 1997; 51:129–130.

160. 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.
161. 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.
162. 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 Psychiatry*, 2005; 46:1081–1088.
163. 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.
164. Craig SP, Buckle VJ, Lamouroux A, Mallet J, Craig IW. Localization of the human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34. *Cytogenet Cell Genet*, 1988; 48:48–50.
165. Bowden CL, Deutsch CK, Swanson JM. Plasma dopamine-beta-hydroxylase and platelet monoamine oxidase in attention deficit disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 27:171–1
166. Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, Anderson GM, Malison RT, Price LH, et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry*, 2000; 5:56–63
167. Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, Elston RC, Ichinose H, Nagatsu T, et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet*, 2001; 68:515–522.
168. Zhang HB, Wang YF, Li J, Wang B, Yang L. Association between dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder

complicated with disruptive behavior disorder. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2005;43(1):26–30.

169. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional deWant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, D beta H and DAT1. *Am J Med Genet*, 1996; 67:264–288.
170. 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.
171. 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.
172. Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7R, 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.
173. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry*, 1997; 41:682–689.
174. Gelernter J, Pakstis AJ, Kidd KK. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum Genet*, 1995; 95:677–680.
175. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 1996; 66:2621–2624.
176. Frankle WG, Huang Y, Hwang DR, Talbot PS, Slifstein M, Van Heertum R, et al. Comparative evaluation of serotonin transporter radioligands 11C-

DASB and 11C-McN 5652 in healthy humans. *J Nucl Med*, 2004; 45:682–694.

177. 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.
178. 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; B 105B:91–95.
179. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli 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.
180. Fiskerstrand CE, Lovejoy EA, Quinn JP. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *FEBS Lett*, 2002; 458:171–174.
181. Sparkes RS, Lan N, Klisak I, Mohandas T, Diep A, Kojis T, et al. Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14. *Genomics*, 1991; 9:461–465.
182. Lesch KP. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001; 11:457–474.
183. Dwivedi Y, Pandey GN. Quantitation of 5HT2A receptor mRNA in human postmortem brain using competitive RT-PCR. *NeuroReport*, 1998; 9:3761–376.
184. 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; 63:237–2435.

185. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 1995; 11:201–203.
186. Wilens TE, Verlinden MH, Adler LA, Wozniak PJ, West SA. ABT-089, a neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a pilot study. *Biol Psychiatry*, 2006; 59:1065–1070.
187. Grady S, Marks MJ, Wonnacott S, Collins AC. Characterization of nicotinic receptor-mediated [3H] dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum. *J Neurochem*, 1992; 59:848–856.
188. Todd RD, Lobos EA, Sun LW, Neuman RJ. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry*, 2003; 8:103–108.
189. Lee J, Laurin N, Crosbie J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, et al. Association study of the nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene, CHRNA4, in attention-deficit hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav*, 2008; 7:53–60.
190. Maglott DR, Feldblyum TV, Durkin AS, Nierman WC. Radiation hybrid mapping of SNAP, PCSK2, and THBD (human chromosome 20p). *Mamm Genome*, 1996; 7:400–401.
191. Hess EJ, Jinnah HA, Kozak CA, Wilson MC. Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the SNAP gene on chromosome 2. *J Neurosci*, 1992; 12:2865–2874.
192. Wilson MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2000; 24(1):51–7.
193. Kim JW, Biederman J, Arbeitman L, Fagerness J, Doyle AE, Petty C, Perlis RH, et al. Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship

to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B*, 2007; 144B:781–790.

194. 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.
195. 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.
196. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3:gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 1991; 10:558–568.
197. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1144:97–112.
198. Hall FS, Drongova J, Goeb M, Uhl GR. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28:1485–1490.
199. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112(2):257–69.
200. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry*, 2005; 10:939–943.
201. Weber, WW. *Pharmacogenetics*. Oxford Press; New York: 1997.
202. Phillips KA, Veenstra DL, Sadee W. Implications of the genetics revolution for health services research: pharmacogenomics and improvements in drug therapy. *Health Serv Res*, 2000 35(5Pt3):128–40.

203. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 2005; 30(7):1374–82.
204. Joober R, Grizenko N, Sengupta S. Dopamine transporter 30-UTR VNTR genotype and ADHD: a pharmacobehavioural genetic study with methylphenidate. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32(6):1370–6.
205. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999; 38(12):1474–7.
206. Van der Meulen EM, Bakker SC, Pauls DL. High sibling correlation on methylphenidate response but no association with DAT1-10R homozygosity in Dutch sibpairs with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 2005; 46(10):1074–80.
207. Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008; 147B(8):1425–30.
208. McGough J, McCracken J, Swanson J, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006; 45(11):1314–22.
209. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphisms in hyperkinetic disorder: predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett*, 2001; 313(1-2):45–8.
210. Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and response to methylphenidate treatment in Korean ADHD children. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32(6):1377–83.
211. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Guimaraes AP, Roman T, Hutz MH. Association of the Adrenergic 2A Receptor Gene With Methylphenidate

Improvement of Inattentive Symptoms in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64:218-224.

212. Silva TL, Pianca TG, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Schmitz M, et al. Adrenergic $\alpha 2A$ receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit=hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm*, 2008; 115: 341–345.
213. Cheon KA, Cho DY, Koo MS, Song DH, Namkoong K. Association Between Homozygosity of a G Allele of the Alpha-2a-Adrenergic Receptor Gene and Methylphenidate Response in Korean Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, 2009; 65:564–570.
214. Song J, Song DH, Jhung K, Cheon KA. Norepinephrine transporter gene (SLC6A2) is involved with methylphenidate response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 2011; 26:107–113.
215. Song DH, Jhung K, Song J, Cheon KA. The 1287 G/A polymorphism of the Norepinephrine Transporter gene (NET) is involved in Commission Errors in Korean children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioral and Brain Functions*, 2011; 7:12.
216. Kim BN, Kim JW, Cummins TDR, Bellgrove MA, Hawi Z, Hong SB, et al. Norepinephrine Genes Predict Response Time Variability and Methylphenidate-Induced Changes in Neuropsychological Function in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2013; 33: 356-362.
217. Lee SH, Kim SW, Lee MG, Yook KH, Greenhill LL, Frandrin KN, et al. Lack of association between response of OROS-methylphenidate and norepinephrine transporter (SLC6A2) polymorphism in Korean ADHD. *Psychiatry Research*, 2011; 186:338–344.
218. Park MH, Kim JW, Yang YH, Hong SB, Park S, Kang H, et al. Regional brain perfusion before and after treatment with methylphenidate may be associated with the G1287A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in

- children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, 2012; 14:159– 163.
219. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and Promise of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pharmacogenetics. *CNS Drugs*, 2010; 24(2): 99–117.
 220. Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, et al. Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exper Ther*, 2004; 310(2):469–76.
 221. T. Langmann, et al. Structural organization and characterization of the promoter region of a human carboxylesterase gene, *Biochim Biophys Acta*, 1997; 1350:65– 74.
 222. Johnson KA, Barry E, Lambert D, Fitzgerald M, McNicholas F, Kirley A. Methylphenidate Side Effect Profile Is Influenced by Genetic Variation in the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Associated CES1 Gene. *J Child Adoles Psychopharmacol*, 2013; 23(10):655-664.
 223. Zhu HJ, Appel DI, Jiang YH, Markowitz JS: Age and sex related expression and activity of carboxylesterase 1 and 2 in mouse and human liver. *Drug Metab Dispos*, 2009; 37:1819–1825.
 224. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significant and molecular basis. *Am J Hum Genet*, 2008; 82:1241–1248.
 225. Hosokawa M, Endo T, Fujisawa M, Hara S, Iwata N, Sato Y, et al. Interindividual variation in carboxylesterase levels in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 1995; 23:1922–1027.
 226. Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Polanczyk GV, Chazan R, Rohde LA, et al. Association of a carboxylesterase 1 polymorphism with appetite reduction in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *Pharmacogenomics J*, 2013; 13:476–480.

227. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*, 2009; 57:731–733.
228. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*, 2008; 165(6):721–730.
229. Ramoz N, Boni C, Downing AM, Close SL, Peters SL, Prokop AM, et al. A haplotype of the norepinephrine transporter (NET) gene SLC6A2 is associated with clinical response to atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychopharmacology*, 2009; 34(9):2135–2142.
230. Michelson D, Read H, Ruff D, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 46(2):242–251.
231. Varolgüneş D. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenlerin anne ve babalarında psikiyatrik özellikler ve DEHB'un araştırılması. Uzmanlık tezi. İzmir: Ege Üniversitesi, 1999.
232. İmren Gökçe S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenlerin kardeşlerinde DEHB belirtileri, duygusal, davranışsal sorunlar ve psikopatoloji. Uzmanlık tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2010.
233. Aktepe E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Konan Çocuk ve Ergenlerde Eş Tanılar ve Sosyodemografik Özellikler. *New/Yeni Symposium Journal*, 2011; 49(4):201-208.
234. Şimşek Ş, Gökçen C, Çıgıl Fettahoğlu E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Olan Çocukların Ebeveynlerinde DEHB ve Diğer Psikiyatrik Belirtiler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2012; 25:230-237.
235. Hergüner S, Hergüner A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2012; 49:114-118.

236. Ercan ES, Turgay A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik Etmenler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 1998; 5(3):160-169.
237. 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.
238. 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.
239. 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 receptor gene in attention deficit hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology*, 2003; 47:17–20.
240. Güney E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İzlem: Klinik Özelliklerin Değişimi, Seyir Üzerinde Etkili Faktörler ve Genetik Korelasyon. Uzmanlık Tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi, 2009.
241. Herken H, Erdal E, Şengül C, Yücel E, Çakaloz B, Kenar AI ve ark. Erifkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Sinaptozomla ilişkili Protein (Snap-25) Gen Polimorfizmi ilişkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2009; 19(1): 142-143.
242. Algun T. Çocuk Ve Ergende Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'ndaki Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni Polimorfizminin Moleküler Genetik Yöntemle Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Bursa:Uludağ Üniversitesi, 2009.
243. Gürsoy T. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Katekol-O metiltransferaz Gen Polimorfizminin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Edirne:Trakya Üniversitesi, 2010.
244. 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. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:196-203

245. Bacanlı A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu İle Dopamin Reseptör 4 ve Dopamin Taşıyıcı Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi İzmir: Ege Üniversitesi, 2011.
246. İnci Kenar AN. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun VAMP-2, sinapsin III ve sintaksin 1A genleri ile ilişkisi ve bu genlerin nöropsikolojik fonksiyonlar üzerine etkisi. Uzmanlık tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2011
247. Öner Ö, Akın A, Herken H, Erdal ME, Çiftçi K, Ay ME, Bicer D, Öncü B et al. Association Among SNAP-25 Gene DdeI and MnlI Polymorphisms and Hemodynamic Changes During Methylphenidate Use: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. J Att Dis, 2011; 15(8):628-637.
248. Pazvantoğlu O, Güneş S, Karabekiroğlu K, Yeğin Z, Sarısoy G, Zabun Korkmaz IZ, et al. The Relationship Between ADHD and Norepinephrine Transporter Gene Polymorphism in a Genetically Loaded Population. Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2012; 22(Suppl.1):S145.
249. Ünal GA, İnci Kenar AN, Herken H, Tepeli E, Kiroğlu Y. The Relationship Between SNAP-25 Gene Polymorphism and Response to the Treatment of Methylphenidate HCL in ADHD. Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2012; 22(Suppl.1):S157.
250. Ayraller Taner H. GNAL Polimorfizmlerinin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Araştırılması. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2012.
251. Karakaş Ü. Mikorna (miRNA) oluşum yolağında yer alan gen polimorfizmlerinin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu riski üzerine olası etkilerinin araştırılması. Uzmanlık tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi, 2012.

252. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(7):980-988.
253. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi* 2004;11(3):109-116.
254. Conners CK. A teacher rating scale for use in drug studies with children. *The American Journal of Psychiatry* 1969; 126(6):884-888.
255. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6(2): 221-36.
256. Dereboy C, Senol S, Sener S, Dereboy F. Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' teacher and parent rating scales. *Türk Psikiyatri Derg* 2007;18(1):48-58.
257. Wechsler D. WISC-R, manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York (US): Psychological Corporation, 1974.
258. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. Ankara:Türk Psikologlar Derneği Yayınları,1995.
259. Kaya A, Taner Y, Guclu B, Taner E, Kaya Y, Bahcivan HG, et al. Trauma and adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Med Res*, 2008; 36(1):9-16.
260. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010; 49(3):217-28.

261. Rohde LA, Halpern R. Recent advances on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal de Pediatria*, 2004; 80 (Suppl 2):61-70.
262. Tahiroğlu AY, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2005; 6:5-10.
263. Applegate B, Lahey BB, Hart DE. Validity of the age of onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36:1211-1221.
264. Weiss M, Worling D, Wasdell M. A chart review study of the inattentive and combined types of ADHD. *J Atten Disord* 2003; 7:1-9.
265. Pekcanlar A, Turgay A, Miral S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda komorbidite. In: Aysev AS, editör. *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Özgül Öğrenme Güçlüğü*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü, 2001; 201-212.
266. 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.
267. Mahone EM, Miller TL, Koth CW ve ark. Differences between WISC-R and WISC-III performance scale among children with ADHD. *Psychol in The Schools*, 2003; 40(4):331-340.
268. Greene RW, Biederman J, Faraone SV ve ark. Toward a new psychometric definition of social disability in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996; 35(5):571-578.
269. Bakar EE, Soysal AŞ, Kiriş N, Taner YI, Karakaş S. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Yeniden Gözden Geçirilmiş Formunun Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Ölçtüğü Özellikler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2011; 18(3):155-174.
270. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 1994; 151:1673-1685.

271. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, Levine LR. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind comparison trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007;41:222-230.
272. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children with ADHD: The Efficacy, Tolerability and Effects on Executive Functions. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010.
273. Hahn MK, Steele A, Couch RS, Stein MA, Krueger JJ. Novel and functional norepinephrine transporter protein variants identified in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 2009; 57(7-8):694-701.
274. Chang CC, Lu RB, Chen CL, Chu CM, Chang HA, Huang CC, Huang YL, Huang SY. Lack of association between the norepinephrine transporter gene and major depression in a Han Chinese population. *J Psychiatry Neurosci*. 2007 Mar;32(2):121-8.
275. Zill P, Engel R, Baghai TC, Juckel G, Frodl T, Müller-Siecheneder F et al. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Apr;26(4):489-93.
276. Abikoff H, Jensen P, Arnold LE, Hoza B, Hechtman L, Pollack S et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: Relationship to gender and comorbidity. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2002; 30(4):349–359.
277. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58(3):289–95.
278. Faraone SV, Biederman J, Mick E, Williamson S, Wilens T, Spencer T et al. Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157(7):1077–83.

279. Keller NR, Diedrich A, Appalsamy M, Miller LC, Caron MG, McDonald MP et al. Norepinephrine transporter-deficient mice respond to anxiety producing and fearful environments with bradycardia and hypotension. *Neuroscience*. 2006; 139(3):931–46.
280. Curtis AL, Bethea T, Valentino RJ. Sexually dimorphic responses of the brain norepinephrine system to stress and corticotropin-releasing factor. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(3):544–54.
281. Sengupta SM, Grizenko N, Thakur GA, Bellingham J, DeGuzman R, Robinson S et al. Differential association between the norepinephrine transporter gene and ADHD: role of sex and subtype. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(2):129-37.
282. Comings DE, Gonzalez NS, Cheng Li SC, MacMurray J.A "line item" approach to the identification of genes involved in polygenic behavioral disorders: the adrenergic alpha2A (ADRA2A) gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 118B(1):110-4.
283. Deupree JD, Smith SD, Kratochvil CJ, Bohac D, Ellis CR, Polaha J et al. Possible involvement of alpha-2A adrenergic receptors in attention deficit hyperactivity disorder: radioligand binding and polymorphism studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(8):877-84.
284. Roman T, Polanczyk GV, Zeni C, Genro JP, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11(1):8-10.
285. 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(2):130-4.
286. Clark DA, Mata I, Kerwin RW, Munro J, Arranz MJ. No association between ADRA2A polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144: 341–343.

287. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH (2003) Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120: 116–120.
288. Matsunaga T, Yasuda K, Adachi T, Gu N, Yamamura T, Moritani T et al. Alpha-adrenoceptor gene variant and autonomic nervous system function in a young healthy Japanese population. *J Hum Genet* 2007;52: 28–37.
289. Karahalil B, Coskun E, Emerce E. ADRA2A polymorphism and smoking in a Turkish population. *Toxicol Ind Health* 2008; 24:171–176.
290. Yağar S, Yavaş S, Karahalil B. The role of the ADRA2A C1291G genetic polymorphism in response to dexmedetomidine on patients undergoing coronary artery surgery. *Mol Biol Rep.* 2011;38(5):3383-9.
291. Lee WC. Searching for disease-susceptibility loci by testing for Hardy-Weinberg disequilibrium in a gene bank of affected individuals. *Am J Epidemiol* 2003;158(5):397–400.
292. Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I ve ark. The Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 219–223.

8. ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Karboksilesteraz 1, Alfa 2a Adrenerjik Reseptör ve Noradrenalin Taşıyıcı Gen Polimorfizmleri ve Klinik Yansımaları

Genetik faktörlerin DEHB etyopatogenezindeki rolü birçok araştırmayla kanıtlanmıştır. Hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılan MPH'nin DAT inhibitörü olması nedeniyle dopaminerjik yollar ayrıntılı incelenmiştir. Son yıllarda araştırmacıların ilgisi NET inhibitörü olan ATX'in tedavide etkin kullanımı ve noradrenalinin dikkat fonksiyonları üzerine etkisinin anlaşılmasıyla adrenerjik yollara ve MPH'yi yıkan karboksilesteraz 1 enzimini kodlayan CES1 geninde yer alan polimorfizmlerin enzim aktivitesini belirgin değiştirdiğinin anlaşılmasıyla metabolik yollara kaymıştır. Bu çalışmada adrenerjik yoldan NET1 geni G1287A polimorfizmi, ADRA2A geni C1291G polimorfizmi ve metabolik yoldan CES1 geni Gly143Glu polimorfizmi DEHB arasında ilişki varlığı ve ilgili polimorfizmlerin olası klinik etkilerinin incelenmesi planmıştır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran DSM IV-TR'ye göre DEHB tanısı konmuş 6-12 yaş arası 114 hasta ve 83 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Hastaların ayrıntılı klinik değerlendirilmesinin ardından venöz kan örneği alınmış ve gen analizi yapılmıştır. 103 hasta 6 ay süreyle takip edilmiş, her görüşmede ölçek puanları kaydedilmiş ve yan etkiler sorgulanmıştır.

CES1 geni Gly143Glu polimorfizmi incelendiğinde hem kontrol hem DEHB grubundaki olguların tamamının GG genotipine sahip olduğu görülmüş, buradan

hareketle Türkiye popülasyonunun ilgili polimorfizm açısından homozigot olduğu sonucuna varılmıştır. NET1 geni G1287A polimorfizmine ait genotipler ile DEHB arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. ADRA2A geni C1291G polimorfizminin C alelinin ve CC genotipinin DEHB için risk etkeni olduğu, bu riskin erkeklerde daha önemli olduğu bulunmuştur. ADRA2A geni C1291G polimorfizmi ile klinik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmazken, NET1 geni G1287A polimorfizmine ait AA genotipine sahip bireylerde KOKGB eş tanısının daha az olduğu ve başlangıç CÖDÖ-DE puanının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, CES1, NET1, ADRA2A

9. ABSTRACT

Carboxylesterase1, Alpha 2a Adrenergic Receptor and Noradrenalin Transporter Gene Polymorphisms and their clinical presentations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

The role of genetic factors in pathogenesis of ADHD is proven in multiple studies. Dopaminergic pathways are studied in detail because of the fact that MPH is a DAT inhibitor. Recently, due to efficient use of ATXin treatment, which is a NET inhibitor, and the definition of noradrenalin's effect on attention functions, researchers are focused more on the adrenergic pathways. Also, after understanding the fact that polymorphisms in the CES1 gene, which codes the carboxylesterase 1 enzyme that breaks down MPH, change the enzyme activity, studies are focused more on the metabolic pathways. The objective of this study is to investigate the association between ADHD and G1287A polymorphism in the NET1 gene, C1291G polymorphism in the ADRA2A gene on the adrenergic pathway and Gly143Glu polymorphism in the CES1 gene on the metabolic pathway and their clinical effects.

The study population included 114 patients who presented to Gazi University Child and Adolescent Psychiatrics Department and are diagnosed with ADHD according to DSM IV-TR and 83 healthy controls aged between 6 and 12. Subsequent to detailed clinical evaluation, venous blood sample is taken and gene analysis is made. 103 patients are followed for 6 months, their scale points are recorded and side effects are questioned in each interview.

Every patient in both control and ADHD group are found to have GG genotype when Gly143Glu polymorphism in the CES1 gene is investigated, thus we came to a conclusion that Turkish population is homozygote in the mentioned polymorphism. No significant association between NET1 gene G1287A polymorphism genotypes and ADHD was found. It was found that ADRA2A C1291G polymorphism C allele and CC genotype is a risk factor for ADHD, and the risk is higher in males. There was no significant relation between ADRA2A C1291G polymorphism and clinical parameters but it was found that individuals with NET1 G1287A polymorphism AA genotype have less concurrent Oppositional Defiant Disorder diagnosis, their initial CTRS-AD points are higher and their response to treatment is weak according to CTRS-CB points.

Key Words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, CES1, NET1, ADRA2A

10. EKLER

EK-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Kararı

**EK-2: Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şube tarafından desteklendiğine
dair belge**

EK-3: Çalışma Gönüllü Olur Formu

EK-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Kararı



GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 0 DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tip.etik.kurul@gaazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Gelişimi İle Aday Genlerdeki Polimorfizmlerin İlişkisinin İncelenmesi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Yasemen Işık TANER		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER ☐	Bireysel Araştırma Projesi ☐	
		İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☒	İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL ☐	
			İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN ☒	
			6.Tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalde yapılacak araştırmalar.(gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan)	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	SİGORTA	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 036	Toplantı tarihi: 08.02.2012
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Doç.Dr.Yasemen Işık Taner'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Bireysel Araştırma Projesi olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve "bütçesi dışında" uygun olduğuna G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	
	Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
	ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

**EK-2: Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şube tarafından desteklendiğine
dair belge**



**Türkiye Psikiyatri Derneği / Psychiatric Association of Turkey
Ankara Şube**

Ankara Şube
yönetim kurulu
executive committee
2011-2013

başkan
president
Doç. Dr. Orhan Murat Koçak

başkan yardımcısı
vice president
Dr. Hasan Karadağ

genel sekreter
secretary general
Dr. Hale Yapıcı Eser

sayman
treasurer
Dr. Ali Ercan Altınöz

bilimsel toplantılar sekreteri
secretary for scientific meetings
Dr. Umut Altunöz

Adres

address
Tunus Caddesi 59/5 Kavaklıdere,
06680 Ankara, Turkey
Tlf: +90 312 468 74 91
Fax: +90 312 426 04 53

Tarih: 20.01.2014

Sayı: 11/2014

Sayın Doç. Dr. Yasemen Işık Taner,

02.01.2014 tarihli dilekçenizde belirttiğiniz tez desteği için , TPD Ankara Şube'nin öngördüğü şekilde evraklarınız tamamlanmıştır. Çalışmanızın 4.000.- TL tutarında desteklenmesine karar verilmiştir.

Tez destek başvuru duyurusunda belirtilen konular çerçevesinde olmak koşuluyla harcamaların faturasını Türkiye Psikiyatri Derneği Ankara Şube adına kestirerek gönderdiğiniz takdirde ödemeler tarafımızdan yapılacaktır.

TPD Ankara Şube Yönetim Kurulu adına,

Yönetim Kurulu Genel Sekreteri

Dr. Hale Yapıcı Eser

EK-3: Çalışma Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GENETİK MATERYAL ÜZERİNDE YAPILACAK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**Araştırma Projesinin Adı:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Gelişimi
İle Aday Genlerdeki Polimorfizmlerin İlişkisinin İncelenmesi**

**Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Yasemen Işık TANER
Diğer AraştırmacılarınAdı:Öğr.Gör.Dr.H.İlke ÖNEN,Dr.Ebru ALP,Dr.Akın
YILMAZ,Arş.Gör.Dr.Fatih Hilmi ÇETİN**

“Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Gelişimi İle Aday Genlerdeki Polimorfizmlerin İlişkisinin İncelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amacı ile yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

1. Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni çocuğunuza Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı konmasıdır. Katılımınız ile bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir.Genler, DNA olarak isimlendirilen genetik materyalden oluşurlar. DNA hücrenin bir bölümüdür ve kalıtsal özelliklerin (göz rengi gibi) oluşmasından sorumludur.” Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” hastalığı ile ilişkilendirilen çeşitli genler bulunmuştur. Bu araştırma ile çocuğunuzun DNA’sını çalışmak ve genlerinde herhangi bir anormallik olup olmadığını ya da bu soruna neden olabilecek yeni genler olup olmadığını bulmak istiyoruz. Bu çalışmaya 100 DEHB tanısı konulmuş ve 100 sağlıklı gönüllü çocuk dâhil edilecektir

2. Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Böyle bir karar vermeniz durumunda tıbbi bakımınız bu durumdan etkilenmeyecektir.

3. Genetik araştırma nasıl yapılacaktır?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten onda bakılacak olan tam kan sayımı, ferritin ve tiroid fonksiyon testlerinden arda kalan kandan yürütülecektir. Çalışmaya katılmak için ayrı bir kan verme işlemi gerekmemektedir. Bu çalışmada DEHB’de görülmesi olası genetik çeşitlilikler araştırılacaktır, çocuğunuzdan alınan kan buzdolabında saklanacak ve tıbbi biyoloji bölümünde bu kandan genetik çalışma yapılacaktır.

4. Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilecek mi?

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

- 1- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- 2- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- 3- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- 4- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

5. Çalışmanın riskleri nelerdir?

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır.

6. Çalışmanın yararları nelerdir?

Bu çalışmaya katılırsanız DEHB’de yeni tanı yöntemlerinin bulunması için yapılabilecek çalışmalara katkıda bulunmuş olacaksınız

7. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum

☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Kanınız genetik faktörler açısından test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize genetik bilgi verecektir. Genetik testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.

8. Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

9. Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

10. Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Çocuğunuza rutin takip ve tedavisi dışında herhangi başka bir girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz ancak; araştırmadan dolayı göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır.

11. Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Fatih Hilmi ÇETİN
GÖREVİ: Arş. Gör. Dr.
TELEFON: 05079467799

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim dalında, Dr. Fatih Hilmi ÇETİN tarafından genetik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi girişimin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi girişimlerle ilgili olarak parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatih Hilmi ÇETİN’i 05079467799 numaralı telefonda ve GÜTF Çocuk ve Ergen Psikiyatri AD polikliniğinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Fatih Hilmi

Soyadı:Çetin

Doğum Yeri ve Tarihi:Kütahya, 09.05.1985

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, 2010-2014

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2003 -2009

Kütahya Fen Lisesi, 2000-2003

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türkiye Psikiyatri Derneği

Türkiye Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Uzmanlık Tezi:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite BozukluğundaKarboksilesteraz 1, Alfa 2a Adrenerjik Reseptör ve Noradrenalin Taşıyıcı Gen Polimorfizmleri ve Klinik Yansımaları

Yayınlar:

Çetin FH, Arhan E, Kurt AN, Soysal Ş, Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A. Fetal Hidantoin Sendromu. Journal Of Pediatric Disease, 2012; 16(2) p:106-110

Bildiri ve Posterler:

Çetin FH, Şener Ş, İşeri E, Ayraller Taner H. Mental Retardasyona Bağlı Uygunsuz Cinsel Arayışlar- Bir Transvestik Fetişizm Olgusu. 22.Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 2012; p:47

Çetin FH, İşeri E, Ayraller Taner H, Taş Y, Tunca H. Ergenlerde Siber Zorbalık, Siber Zorbalığa İlişkin Duyarlilik Ve Psikiyatrik Tani Arasindaki İlişki. 17.Ergen Günleri Özet Kitabı, 2012; p:66-67

Çetin FH, Işık Taner Y, Taş Torun Y, Tunca H. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Atomoksetin Ve Metilfenidat: Etkinlik ve Yan Etki Profilinin Değerlendirildiği 6 Aylık İzlem Çalışması. 5. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi & Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakoloji Sempozyumu Özet Kitabı, 2013

Taş Torun Y, Işık Taner Y, Şener Ş, **Çetin FH**. 5. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi & Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakoloji Sempozyumu Özet Kitabı, 2013

Ödüller:

“Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Atomoksetin Ve Metilfenidat: Etkinlik ve Yan Etki Profilinin Değerlendirildiği 6 Aylık İzlem Çalışması” başlıklı klinik çalışması 5. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi & Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakoloji Sempozyumu’nda **Poster Bildiri Araştırma Teşvik Ödülleri** kapsamında değerlendirilip ikincilik ödülü almıştır.