



**ERİŞKİNLERDE DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNA YATKINLIK
YAPAN GEN VARYANTLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Hilal GÜZEL

**ANATOMİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN**

**Tez No 2019-001
2019 - Afyonkarahisar**

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİNLERDE DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNA
YATKINLIK YAPAN GEN VARYANTLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Hilal GÜZEL

**ANATOMİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN**

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Komisyonu Tarafından 16.SAĞ.BİL.05 proje numarası ile
desteklenmiştir.

Tez No: 2019-001

2019- AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalı

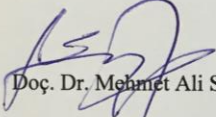
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından

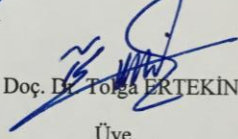
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

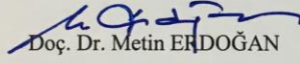
Tez Savunma Tarihi: 23/03/2019

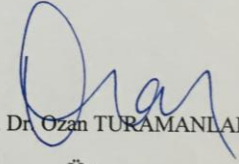
Prof. Dr. İsmail TÜRKMENÖĞLU

Jüri Başkanı


Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN
Üye


Doç. Dr. Tunga ERTEKİN
Üye


Doç. Dr. Metin ERDOĞAN
Üye


Doç. Dr. Ozan TURAMANLAR
Üye

Anatomi Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Hilal GÜZEL'in "Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğuna Yatkınlık Yapan Gen Varyantlarının Araştırılması" başlıklı tezi / / günü saat 'de Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Tez sürecindeki desteği, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN'e, asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan her türlü destek ve katkıları için değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Tolga ERTEKİN'e ve sayın Doç. Dr. Ozan TURAMANLAR'a, Dr. Öğretim Üyesi Emre ATAY'a, Öğr. Grv. Abdülkadir BİLİR'e ve Öğr. Grv. Erdal HORATA'ya,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim Annem ve Babama,

Doktora dönemim boyunca desteklerine ihtiyaç duyduğum her anda neden demeyip yardıma koşan en önemli destekçilerim Anneannem ve Dedeme,

Tez yazma sürecimde yükümü hafifleten, her türlü fedakarlığı gösteren, çok sevdiğim kız kardeşim HANSA'ya;

Asistanlık dönemimde mesleki tecrübesinden ve bilgisinden faydalandığım, bana ve kızlarımıza yoğun ilgi, desteğini ve sabrını bir an olsun esirgemediği için sevgili eşim, hayat arkadaşım İBRAHİM'e,

Hayattaki en büyük hazinem ve motivasyon kaynaklarım canım kızlarım BETÜL ve BAHAR'a,

en içten duygularla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	1
1.2. Tarihçe.....	2
1.3. Epidemiyoloji.....	4
1.4. Cinsiyet	5
1.5. Erişkin DEHB.....	6
1.6. Etiyoloji.....	8
1.6.1. Nörotransmitter Çalışmaları.....	9
1.6.2. Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	11
1.6.3. Genetik Çalışmaları.....	13
1.6.3.1. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları.....	14
1.6.3.2. Aday Gen Çalışmaları.....	14
1.6.3.3. Dopamin Taşıyıcı Gen	16
1.6.3.4. Dopamin Reseptör D2 Geni	18
1.6.3.5. Dopamin Reseptör D3 Geni.....	19
1.6.3.6. Dopamin Reseptör D4 Geni	19
1.6.3.7. Dopamin Beta Hidroksilaz Geni.....	20
1.6.3.8. Serotonin 2A Reseptör Geni.....	21
1.6.3.9. Monoamino Oksidaz A geni	21
1.6.4. Çevresel Etkenler.....	22
1.6.5. Prenatal ve Doğumsal Etkenler.....	22
1.6.6. Psikososyal Etkenler.....	23
1.6.7. Biyokimyasal Etkenler.....	24
1.7. Tanı.....	24
1.7.1. Tanı Ölçütleri	25
1.8. Tedavi.....	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
2.1. Vaka Grubunun Seçimi.....	29
2.2. Kontrol Grubunun Seçimi.....	30
2.3. Veri Toplama Araçları.....	30
2.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	30
2.3.2. DIVA-Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme Ölçeği.....	30

2.4. Yöntem.....	31
2.4.1. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri.....	31
2.4.2. Kullanılan Primerler.....	32
2.4.3. Kullanılan Cihazlar.....	33
2.4.4. Kandan DNA İzolasyonu.....	34
2.4.5. Amplifikasyon Reaksiyonu	34
2.4.6. Ortam Tamponları ve Boyaların Hazırlanması.....	35
2.4.7. %2'lik Agaroz Jelin Hazırlanması	35
2.4.8. PCR Koşulları	36
2.4.9. Enzim Kesimi.....	38
2.4.10. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
3. BULGULAR.....	40
3.1. DAT1 Geni 3'UTR 40-bç VNTR Polimorfizmi.....	41
3.2. DRD2 Geni <i>TaqI</i> A Polimorfizmi	43
3.3. DRD3 Geni Ser9Gly Polimorfizmi	44
3.4. DRD4 Geni Ekson 3 48-bç VNTR Polimorfizmi.....	45
3.5. DBH Geni Intron 5 Polimorfizmi	47
3.6. 5-HT2A Reseptör Geni A-1438G Polimorfizmi	48
3.7. 5-HT2A Reseptör Geni T102C Polimorfizmi	50
3.8. MAOA Geni 30-bç VNTR Polimorfizmi.....	51
4. TARTIŞMA.....	53
4.1. DEHB Alt Tipleri.....	53
4.2. Genetik Faktörler.....	54
4.3. DAT1 Geni 3'UTR 40-bç VNTR Polimorfizmi.....	55
4.4. DRD2 Geni <i>TaqI</i> A Polimorfizmi	58
4.5. DRD3 Geni Ser9Gly Polimorfizmi	59
4.6. DRD4 Geni Ekson 3 48-bç VNTR Polimorfizmi.....	60
4.7. DBH Geni Intron 5 Polimorfizmi	62
4.8. 5-HT2A Reseptör Geni A-1438G ve T102C Polimorfizmleri.....	63
4.9. MAOA Geni 30-bç VNTR Polimorfizmi.....	65
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
ÖZET.....	69
SUMMARY.....	70
KAYNAKLAR.....	71
EKLER	83
ÖZGEÇMİŞ.....	85

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATP	Adenozin Trifosfat
BÇ	Baz Çifti
Camp	(Cyclic adenosine monophosphate) Siklik Adenozin Monofosfataz
CDB	Elution Buffer
DAT	Dopamin Taşıyıcı Gen
DBH	Dopamin Beta Hidroksilaz
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DIVA	Diagnostisch Interview Voor ADHD
DRD2	Dopamin Reseptörü 2
DRD3	Dopamin Reseptörü 3
DRD4	Dopamin Reseptörü 4
DSM-IV	Diagnosis and Statistical Mental Disorder- IV
EDB	Proteinaz
ICD	International Classification of Diseases
MAOA	Monoamin Oksidaz A
MF	Metilfenidat
PCR	Polymerase Chain Reaction
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
SLC6A3	Solute Carrier Family 6 Member 3
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TBE	Tris Borat Edta
TNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
UTR	Untranslated Region
WDB	Wash Buffer
WURS	Wender Utah Rating Scale
VNTR	Variable Number Tandem Repeat
5-HT2A	Serotonin Reseptörü 2A

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 3. 1.	DAT1 3'UTR 40-bç VNTR polimorfizmini gösteren PCR ürününün %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	42
Şekil 3. 2.	DRD2 geni <i>TaqI</i> A polimorfizmini (1800497) içeren PCR ürününün <i>TaqI</i> restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	44
Şekil 3. 3.	DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmini (rs6280) içeren PCR ürününün <i>HaeIII</i> restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	45
Şekil 3. 4.	DRD4 Geni ekson 3 48-bç VNTR polimorfizmini gösteren PCR ürününün %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	46
Şekil 3. 5.	DBH geni Intron 5 polimorfizmini (rs2519152) içeren PCR ürününün <i>TaqI</i> restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	48
Şekil 3. 6.	5HT2A geni A-1438G (rs6311) polimorfizmini içeren PCR ürününün <i>MspI</i> restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	49
Şekil 3. 7.	5HT2A geni T102C (rs6313) polimorfizmini içeren PCR ürününün <i>MspI</i> restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	50
Şekil 3. 8.	MAOA geni 30-bç VNTR polimorfizmini içeren PCR ürününün %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü.....	51

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2. 1. Her bir polimorfizm için kullanılan primeler.....	33
Tablo 3. 1. Cinsiyetlere göre DEHB alt tipleri birey sayıları.....	41
Tablo 3. 2. DEHB ve kontrol grubunda DAT1 3'UTR 40-bç VNTR polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları.....	42
Tablo 3. 3. DAT1 3'UTR 40-bç VNTR polimorfizminde görülen bütün allellerin hem olgu hem kontrol grubundaki frekansları.....	43
Tablo 3. 4. DEHB ve kontrol grubunda DRD2 <i>TaqI</i> A polimorfizmi (rs1800497) genotip dağılımları ve allel frekansları.....	44
Tablo 3. 5. DEHB ve kontrol grubunda DRD3 Ser9Gly polimorfizmi (rs6280) genotip dağılımları ve allel frekansları.....	45
Tablo 3. 6. DRD4 ekson 3 48-bç VNTR polimorfizminde görülen bütün allellerin hem olgu hem kontrol grubundaki frekansları.....	46
Tablo 3. 7. DEHB ve kontrol grubunda DRD4 ekson 3 48-bç VNTR genotip dağılımları ve allel frekansları.....	47
Tablo 3. 8. DEHB ve kontrol grubunda DBH Intron 5 polimorfizmi (rs2519152) genotip dağılımları ve allel frekansları.....	48
Tablo 3. 9. DEHB ve kontrol grubunda 5HT2A A-1438G polimorfizmi (rs6311) genotip dağılımları ve allel frekansları.....	49
Tablo 3. 10. DEHB ve kontrol grubunda 5HT2A T102C polimorfizmi (rs6313) genotip dağılımları ve allel frekansları.....	50
Tablo 3. 11. DEHB ve kontrol grubunda MAOA 30-bç VNTR polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları.....	52

1. GİRİŞ

1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) dikkatin kolay dağılması, dikkatin sürdürülmesinde güçlük, dürtüsellik, hiperaktivite, bellek sorunları, öfke patlamaları, duyguların kontrol edilmesinde güçlük ile kendini gösteren nöro-gelişimsel bir bozukluktur. Genetik geçişi en yüksek psikiyatrik hastalık olan DEHB genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, işlevselliği birçok yönden olumsuz etkilemektedir (Goldman ve ark., 1998).

DEHB çocuğun aile ve arkadaş ilişkilerini, özgüven gelişimini, akademik başarısını ve sosyal alanlardaki fonksiyonelliğini olumsuz etkilediğinden çocukluk çağının önemli bir hastalıklarından biridir (Faraone ve ark., 2003; Kessler ve ark., 2006). DEHB’de kalıcı ve sürekli olan dikkat süresi normalden kısa ve dikkati gereken yere, gerektiği biçimde ve sürede yönlendirememeye vardır. Dürtü kontrol eksikliğinden dolayı davranışlarda ataklık ve huzursuzluk bulunmaktadır. Kurallı bir ortamda uzun süre bir etkinliğe odaklanamama dikkat eksikliği, yerinde sabit duramama, çok konuşma ve huzursuzluk hiperaktivite belirtileri görülmektedir (Kovacks ve ark., 1988).

Çocuk ve ergen ruh sağlığında önemli bir yeri olan bu bozukluğun gelişimsel nitelik taşıdığı; çocukluk ve ergenlik döneminden sonra erişkinlikte de sürdüğü bilinmektedir (Barkley ve ark., 1990; Biederman ve ark., 1996; Tannock, 1998). Erişkinlerde DEHB belirtileri kişiden kişiye değişmekle birlikte genelde dikkat eksikliğine bağlı belirtiler ön plana çıkmaktadır. Uzun süre bir işe yoğunlaşamama ve zamanı kötü kullanmaya bağlı olarak, verilen işi tamamlamada zorluk veya işleri

erteleme, unutkanlık, dalgınlık, eşyalarını kaybetme şeklinde görülmektedir. Dikkati sürdürmede güçlük olduğundan, uzun süre oturma, uzun metinleri okuma gibi zorluklar yaşanmaktadır. Birden fazla işi aynı anda yürütmeye çalışma ve fikir uçuşmaları yüzünden planlanan işler genellikle sonuçsuz kalmaktadır. Bu sorunlar çoğunlukla akademik hayatı ve kişiler arası iletişimi olumsuz etkilemektedir (Ercan, 2008; Şenol ve ark., 2008; Hechtman, 2009).

1.2. Tarihçe

Dr. Henrich Hoffman DEHB ile ilgili ilk yazılı tanımını 19. yüzyılda çocuklara yönelik yazdığı kitaplarda yapmıştır. Kitabında aşırı hareketli ve dikkat eksikliği ile ilgili belirtileri taşıyan kahramanlardaki gözlemlerinden bahsetmiştir (Spetie ve Arnold, 2007). George Frederich Still tarafından kurallara uymakta zorluk, fazla hareketlilik, dürtüsellik, dikkatsizlik, duygusal küntlük, okul başarısızlığı ve davranım bozukluklarını içeren bir kavram ortaya atılmıştır. "Ahlaki Kontrol Eksikliği" adı verilen bu kavram ile 20. yüzyılın başlarında tıp literatürü ilk kez DEHB ile tanışmıştır (Stubbe, 2000).

Birinci Dünya Savaşı sonrası influenza pandemisini takiben ensefalit epidemisi ortaya çıkmış, ensefalit geçirdikten sonra hayatta kalmayı başaran çocuklarda Still'in tanımladığına benzer aşırı hareketlilik ve dürtüsellik gibi belirtiler gözlenmiştir. Bu belirtilerin beyindeki organik bir hasardan kaynaklandığı gösterilemese de bir şekilde bağlantılı olduğu düşünülmüş, algısal güçlükler ve davranış problemlerinin hepsine birden "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" denilmiştir (Barkley ve ark., 2008). 1960'lı yıllarda "Minimal Beyin Hasarı" terimi yerine genel nörolojik bozukluklar, öğrenme güçlüğü ve değişik davranış şekillerini de kapsayan "Minimal Beyin Disfonksiyonu" terimi kullanılmaya başlanmıştır (Moriyama ve ark., 2012).

Bozukluğun bilimsel açıdan daha geçerli bir şekilde sınıflandırması amacıyla Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD)'nin 9. düzenlenmesinde “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak tarif edilmiştir. 1968 yılında Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı DSM'nin (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders) 2. düzenlenmesinde de aynı isimle tanımlanmış ve her iki tarifte de hareketlilik ön plana çıkarılarak hiperaktivite vurgulanmıştır. DSM-III'te (1980) tanı kriterlerinde değişikliğe gidilerek dikkat eksikliği terimi kullanılmış ve dürtüsellik vurgu yapılmış “ Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği” ve “ Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği” adı altında alt tipler tanımlanmıştır (Wood ve ark., 1976; Laurence ve Greenhill, 1990).

1987 yılında DSM-III-R'de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” başlığı altında 14 tane belirti; bu 14 kriterden 8 kriterin olması, belirtilerin en az 6 ay sürmesi gerektiği ve 7 yaşından daha önce başlaması şeklinde tanımlanmıştır (Şenol, 2007). DSM-IV'de (1994) ise bu bozukluk “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” ana başlığı altında; dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik şeklinde iki ayrı belirti grubu şeklinde ayrılmıştır. DEHB tanısının konması için 2 yarı belirti grubundan birine ait 6 belirtinin en az 6 ay süreyle bulunması, en az iki farklı ortamda gözlenmesi ve belirtilerden bazılarının ise 7 yaşından önce de gözlenmesi gerekmektedir. DSM-IV-TR'de bu bozukluk; dikkat eksikliği-baskın tip, hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt kategoriye ayrılmıştır (APA, 2007).

DEHB belirtilerinin birçoğunun erişkin dönemde de devam ettiğini ilk kez 1968 yılında Hartocollis göstermiştir (Hartocollis, 1968). İleriki yıllarda yapılan çalışmalarda DEHB'si olan çocukların ebeveynlerinin de DEHB belirtileri gösterdiğini bildirmişlerdir (Barkley ve ark., 2008). 1970'lerde erişkinlerde çocukluk çağı DEHB belirtilerine benzer belirtiler gözlemlenmiş ve stimulan ile tedavide erişkinlerin çocuklardakine benzer cevap verdiği gösterilmiştir (McGough, 2005). Daha sonraki yıllarda DEHB'nin işlevsellik üzerine olumsuz etkilerinin ömür boyu

devam edebileceğinin tahmin edilmesinden sonra erişkin DEHB ile ilgili çalışmalar artarak devam etmiştir (Barkley, 2006).

1.3. Epidemiyoloji

Son yıllarda DEHB'nin epidemiyolojisi ile ilgili oldukça fazla araştırma yapılmaktadır. DEHB'nin çocukluk çağında görülme sıklığı ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar %0,2-27 gibi çok geniş aralıklar vermekte olup; tüm dünyadaki ortalama prevalansı %5,29'dur. Bu denli farklı bulgular DEHB epidemiyolojisi hakkında hala görüş birliği olmadığını göstermektedir (Polanczyk ve Jensen, 2008).

DEHB'nin sıklığı kullanılan tanı ölçütlerine, yapılandırılmış/yarı yapılandırılmış görüşme şekillerine ve örneklem alınan popülasyonun farklılığına göre değişmektedir. Bu etkenlerin içinde en önemlisi kullanılan tanı sistemlerinin farklılığıdır. DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak DEHB tanısı konulduğunda en yüksek oranlar elde edilirken, DSM-III-R ve ICD-10 kriterleri kullanıldığında ise daha düşük oranlar çıkmaktadır (Wolraich ve ark., 1996).

DSM-IV tanı sisteminin değişip, üç alt tipin oluşturulması ve tanı sistemine DEHB-dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipin eklenmesi ile çocuklarda DEHB yaygınlığının %3–5'den %12'ye çıktığı belirtilmiştir (Baumgartel ve ark., 1995). Ayrıca, sadece ölçeklerin değerlendirilmesiyle tanı konulan epidemiyolojik çalışmalarda, hem ölçeklerin kullanıldığı hem de klinik değerlendirme yapılanlardan çok daha yüksek prevalans oranları elde edilmektedir (Wolraich ve ark., 1996).

Türkiye'de 6-15 yaş arasındaki çocuklarda DSM-IV tanı ölçütleri kullanılarak yapılan çalışmada DEHB sıklığı %8,1 olarak bulunmuştur (Erşan ve ark., 2004).

Retrospektif olarak taranan 822 çocuk ve ergende yapılan çalışmada tanı sıklığı %22,4 olarak bildirilmiştir (Aras ve ark., 2007). DEHB sıklığı ile Türkiye’de yapılan çalışmalar da birbirinden farklı sonuçlar vermektedir. Ercan ve ark. (2013), Türkiye’deki çocukluk çağı DEHB oranını %12 bulmuştur. Geniş örneklemli 7-14 yaş arası çocuklarda yapılan başka bir çalışmada öğretmen ve aile raporlarına göre iki farklı sonuç elde edilmiş; bunlar sırasıyla öğretmen raporlarına göre %2,7-%9,6 aile raporlarına göre %2-%10,1 şeklindedir (Güler ve ark., 2014).

1.4. Cinsiyet

DEHB çocukluk döneminde erkeklerde daha sık görülmektedir. Fakat erkek/kız oranı kullanılan örneklem çeşidine göre değişkenlik göstermektedir. Erkek/kız oranı toplum temelli örnekleme 3/1 iken, klinik temelli örnekleme 9/1 düzeyindedir (Polanczyk ve ark., 2007). Kızlar arasındaki yaygınlık toplum örneklerinde klinik örnekleme göre daha yüksektir. Çünkü kızlarda DEHB tanısı konması ile ilgili bazı sınırlılıklar olduğu düşünülmektedir (Staller ve Faraone, 2006).

Kızlarda genelde dikkatsizlik, depresyon ve kaygı bozuklukları ile seyreden DEHB’nin dikkat eksikliği alt tipi daha sık görülmektedir. Erkeklerde ise hiperaktivite belirtileri ön plandadır ve genellikle tabloya ataklık ve saldırganlık gibi yıkıcı davranış bozuklukları eşlik etmektedir. Dikkatsizlik ile ilgili sorunlar öncelikle bireyin kendisini, yıkıcı belirtiler ise daha çok çevreyi rahatsız ettiği için, erkek çocuklar kızlara kıyasla fazla kaygı uyandırmaktadır (Angold ve ark., 2000; Polanczyk ve ark., 2007). Erkek çocuklar hekime daha sık getirildiklerinden klinik temelli örnekleme erkek/kız oranı yüksek çıkmaktadır. Kızlarda DEHB tanısının kısmen eksik konulduğu düşünülmektedir (Barkley, 1998). Türkiye’de yapılan toplum temelli çalışmada erkek/kız oranları 1,8/1 ile 2,75/1 olarak saptanmıştır (Erşan ve ark., 2004).

1.5. Erişkin DEHB

Genelde çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinen DEHB'nin gelişimsel özellikler taşıdığı ve erişkin dönemde de sürdüğü bilinmektedir (Barkley ve ark., 1990; Biederman ve ark, 1996; Tannock, 1998). Çeşitli çalışmalar DEHB'li çocukların yaklaşık %80'i ergenlik döneminde, %65'i de erişkin dönemde DEHB tanısı aldığını göstermektedir (Vasconcelos ve ark., 2003). DEHB belirtileri yaşla beraber daha az dikkat çekici hale gelmekte, çoğunlukla aşırı hareketlilik yerini huzursuzluğa, yerinde duramama ve kendini sürekli heyecanlı hissetmeye bırakmaktadır. Çocuklukta DEHB tanısı olan kişilerin %40-60'ında DEHB belirtilerinin erişkin dönemde de devam ettiği uzunlamasına takip çalışmalarında da gösterilmiştir (McGough, 2005). Çocukluk döneminde DEHB tanısı almış 119 erkek olgunun izlendiği çalışmada, bu kişilerin 19 yaşında DEHB belirtilerinin şiddetinin çocukluk dönemine oranla azaldığı, fakat hastaların %90'ının hala işlev düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (Sprich ve ark., 2000). Tüm DSM-IV tanı ölçütleri dikkate alındığında, erişkinde 25 yaşından sonra DEHB semptomlarının devam etme oranı %15'dir. Belirtilerin sadece bir bölümü dikkate alındığında ise bu oran daha da artmakta ve %50'lere ulaşmaktadır (Faraone ve ark., 2003). Erişkin ve çocukluk dönemi DEHB görülme sıklıkları karşılaştırıldığında cinsiyet oranlarında değişim gözlenmektedir. Yaşam boyu sürebilen DEHB'nin yaşla birlikte yaygınlığı azaldığı ve erkek/kadın oranı erişkin dönemde 1/1 olarak bulunmuştur (Weiss ve ark., 1999; Wolf ve Wasserstein, 2001; Öner ve Arsev, 2007).

Çocukluktan erişkinliğe geçen olguların takip edilerek yapıldığı çalışmalarla erişkin DEHB sıklığı tahmin edilmeye çalışılmıştır. Kanada'da yapılan çalışmada olguların 2/3'ünde temel DEHB belirtilerinden en az birinin devam ettiği, olguların %34'ünde şiddetli belirtilerin görüldüğü bildirilmiştir (Barkley ve ark., 2008). İsveç'te yapılan çalışmada 22 yaşına kadar izlenen olguların önceki çalışmalara benzer şekilde %49'unda belirgin DEHB belirtilerinin olduğunu gözlemlenmiştir (Rasmussen ve Gillberg, 2000). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada hasta ve ebeveyn değerlendirmeleri kullanılarak olgular 21 yaşına kadar

izlenmiştir (Barkley ve ark., 2002). Bu çalışmada bireyin kendi bildirimine dayalı DSM-III-R'ye göre yapılan değerlendirmede genç erişkin dönemde olguların %3-5'i DEHB tanısı alırken; ebeveyn görüşmeleri DSM-IV ölçütlerine göre değerlendirildiğinde bu oran %42'ye çıkmıştır. Çalışmada tanı ölçütlerine ebeveyn değerlendirmeleri de eklenseydi, çocukluk dönemindeki hiperaktif olguların en az %66'sının genç erişkin dönemde DEHB ölçütlerini karşılayacağı belirtilmiştir (Barkley ve ark., 2002). Erişkin sıklığının araştırıldığı çalışmalar sonucunda çocukluk çağı başlangıçlı DEHB'nin %50-70 arasında, erişkin dönemde de devam edeceği düşüncesiyle erişkin DEHB yaygınlığının %2-4 arasında olduğu düşünülmüştür (Hechtman ve McGough, 2007).

DSM-IV tanı ölçütleri kullanılarak yapılan geniş örneklemli National Comorbidity Survey çalışmasında erişkin DEHB sıklığı %4,4 olarak bulunmuştur (Kessler ve ark., 2006). Dünya Zihin Hastalıkları Araştırma Birimi'nde 10 ülkeyi kapsayan, 18-44 yaş arasında 11422 erişkinin dahil olduğu uluslararası bir epidemiyolojik çalışmada, ülkeler arasında DEHB sıklık oranları farklılık göstermekle beraber ortalama %3,4 bulunmuştur (Fayyad ve ark., 2007). Altı toplum temelli çalışmanın meta-analiz çalışmasında erişkin DEHB sıklığının %2,5 olduğu ve sıklığın yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir (Simon ve ark., 2009). Son dönemde geniş çapta yapılmış meta-analiz çalışmasında DEHB sıklığının dünya genelinde %5,29-%5,71 arasında olduğunu belirtilmiştir (Willcutt, 2012).

Türkiye'de DEHB sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalardan birisi İstanbul'da erişkin psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran ya da herhangi bir tanıyla izlenmekte olan hastaların tarandığı bir çalışmadır. Bu çalışmada erişkin DEHB sıklığı %1,6 olarak bulunmuştur (Yargıç ve Özdemiroğlu, 2008). Denizli'de iki farklı ölçeğe göre yapılan çalışmada erişkin DEHB yaygınlığı; Turgay ve Wender Utah tarama ölçeğine göre %4,5 DSM-IV ölçütlerine ve klinik gözlem ile değerlendirildiğinde %3,4 olarak bulunmuştur (Şimşek, 2011). Cinsiyet oranlarında yaşın ilerlemesiyle beraber ortaya çıkan değişikliklerin sebeplerinden birisinin erişkin dönemde kadınlarda özellikle dikkat eksikliği belirtilerinin akademik ve sosyal alanlarda

problemlere neden olduğu ve psikiyatriye başvurunun artması olduğu düşünülmektedir. Başka bir olasılık da erişkinlerin artık çocuklukta gibi aileleriyle değil, kendilerinin başvuru yapmalarıdır. DEHB'li erkek çocuk ailelerinin dürtüsellik ve hiperaktivite belirtileri nedeniyle daha çok yardım aramasının ve erkek çocuklarda DEHB'ye eşlik eden başka hastalıkların daha çok görülüyor olmasının da erkek çocukların başvuru oranlarını artırabileceği düşünülmektedir (Biederman ve ark., 2004).

DEHB'ye bağlı eştanı sıklığının çok olmasından kaynaklı ve çalışmaların seçilmiş örneklerle yapılması nedeniyle bulguların toplum geneline uyarlanamamasından dolayı, erişkin DEHB sıklığının gözlenenden daha fazla olabileceği düşünülmektedir. (Martin, 2005).

1.6. Etiyoloji

DEHB'nin genetik ve çevresel faktörleri kapsayan nöro gelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (Spetie ve Arnold, 2007). Fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluk olan DEHB'nin klinik olarak tek tip bir klinik bozukluk şeklinde olmaması, etyolojisinin de heterojen olduğunu ve tüm bu değişkenlerin de bozukluğun gidişini, şiddetini ve sonlanımını etkilediği varsayılmaktadır (Rohde ve Halpern, 2004). Birçok psikiyatrik ve diğer hastalıklara oranla genetik geçiş oranı oldukça yüksek olan DEHB klasik mendelyen kalıtımı ile açıklanamayan karmaşık bir bozukluktur. Birçok farklı genin DEHB'ye olan genetik yatkınlıktan değişik oranlarda sorumlu olduğu düşünülmektedir. DEHB'li bireyde DEHB'nin gelişimi ve seyri, yatkınlık genlerinden hangilerinin bulunduğu, bunlardan hangilerinin hastalığın gelişimine katkı sağladığına ve bu genlerin hem birbirleriyle hem de çevreyle olan etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (Akgün ve ark., 2011).

Her DEHB vakası kendine özel olup, diğerlerinden farklı bir nedenden dolayı olabileceği gibi, aynı vakada farklı birçok etkenden de bahsetmek mümkün olabilmektedir. En çok kabul gören görüş, DEHB'nin farklı patolojilerin son ortak klinik görüntüsü olduğudur. DEHB etiyolojisini anlamak için yapılan çalışmalar genel olarak, nörotransmitter, nörogörüntüleme ve genetik çalışmalar olarak sınıflandırılmaktadır (Arnold ve Jensen, 1995).

1.6.1 Nörotransmitter Çalışmaları

DEHB'nin patofizyolojisini araştırmaya yönelik nörotransmitter çalışmalar katekolaminerjik sisteme, özellikle de dopamin ve noradrenaline yöneliktir (Rohde ve Halpern, 2004). Çalışmalar DEHB'ye, özellikle prefrontal kortekste dopaminerjik ve noradrenarjik sistemdeki bozuklukların neden olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, DEHB'li olguların prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin seviyelerini arttıran psikostimülanlara olumlu cevap vermesi de çalışmaları bu nörotransmitterlere yoğunlaştırmıştır (Bymaster ve ark., 2002; Öncü ve Şenol, 2002; Volkow ve ark., 2009). Ayrıca beyin omurilik sıvısı, kan ve idrar örneklerinde dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin metabolitlerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB'lilerde daha düşük olduğunu da bilinmektedir (Castellanos ve ark., 1997).

Tedavide kullanılan uyarıcılar özellikle DEHB ile direkt ilgili olan prefrontal kortekste nörotransmitter salınımını etkilemektedir (Hecthman, 2005). Uyarıcıların etki mekanizması plazma membran monoamin taşıyıcılarının baskılanması şeklinde olmakta, dolayısıyla bu taşıyıcılar inhibe edilirse dopamin ve noradrenalinin sinaps aralığından presinaptik nörona geri alınımını engellenmiş olur ve hücre dışı monoamin seviyesinde artış beklenir. Dopamin sinaptik aralıktan dopamin taşıyıcı reseptör (DAT) ile geri alınmaktadır. Uyarıcıların DAT'ı inhibe ederek dopamin düzeyinde artışa sebep olmasından dolayı, dopamin DEHB etiyolojisinde rol alan en önemli nörotransmitter olarak düşünülmüştür (Volkow ve ark., 1997).

Mezolimbokortikal dopamin sistemindeki aksaklık; davranış, dikkat ve dürtü kontrolü ile ilgili belirtilerden sorumludur. Nigrostriatal dopamin sistemindeki bozukluk yürütücü işlevlerde bozulmaya ve motor kontrol alanlarındaki DEHB belirtilerine neden olmaktadır (Dewey ve ark., 2002). Dopamin reseptörlerinin fonksiyonunu veya sinaptik boşluktaki dopamin düzeyini etkileyecek genetik farklılıkların prefrontal korteks fonksiyonlarını da olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir (Hechtman, 2005).

Dopaminin dışında başka nörotransmitterler de DEHB ile ilişkilendirilmiş ve DEHB ile ilgili çalışma konusu olmuşlardır. Dopaminden sentezlenen noradrenalin dikkat, konsantrasyon, motivasyon, uyanık kalma ile ilgili bilişsel işlevlerde rol almaktadır (Cabral, 2006). Noradrenalinin özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri ile işleyen bellek, dikkat, davranışların inhibisyonu ve plan yapma gibi bilişsel işlevleri içeren birçok prefrontal kortikal fonksiyonları düzenlediği bilinmektedir (Cantwell, 1996). Uygun prefrontal kortikal fonksiyonlar için noradrenalin seviyesi kritik öneme sahiptir (Hechtman, 2005). Locus ceruleus noradrenarjik sistemin düzenleyicisi olan anatomik alandır. Bu istemdeki herhangi bir dengesizlik locus ceruleus nöronlarının normal baskılanmasını bozarak, dikkatsizlik, uykusuzluk ve bazı bilişsel bozukluklara yol açmaktadır (Cabral, 2006).

Dopamini noradrenaline dönüştüren enzim dopamin beta hidroksilaz (DBH) enzimidir. Bu enzimi kodlayan gendeki bazı polimorfizmlerin de dikkat ile alakalı bozukluklara neden olduğunu bilinmektedir (Kopeckova ve ark.,2006; Tong ve ark., 2006). Serotoninin DEHB etiyolojisine doğrudan etkisi bulunmamakla birlikte, etkisinin diğer nörotransmitterlerle olan etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (Hechtman, 2005). Prefrontal glutamaterjik nöronlar orta beyinde dopamin ve serotonin salınımını düzenlemede rol oynamakta; bu da DEHB’de glutamaterjik sistemde bir aksaklık olabileceğini göstermektedir (Perlov ve ark., 2007). Sonuçta, DEHB’deki nörokimyasal düzensizliğin kesin açıklaması henüz yapılamamakla birlikte prefrontal korteks ve katekolaminlerdeki işlev bozukluğunun, bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmaktadır (Schachar ve Tannock, 2002).

1.6.2. Nörogörüntüleme Çalışmaları

DEHB'nin nörobiyolojisini anlamak ve DEHB ile ilişkili olduğu düşünülen beyin yapılarının hacim ve şekillerini incelemek amacıyla nörogörüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar da oldukça fazladır (Langleben ve ark., 2001; Zang ve ark., 2007; Zimmer, 2009). DEHB ile ilgili yapılan çalışmalarda yürütücü işlevlerle ilgili beyin alanlarında hem yapısal hem de işlevsel farklılıklar bulunmuştur (Işık ve Taner, 2009). DEHB'li bireylerin beyinde birçok bölgesel farklılığın bulunmasına ek olarak, total beyin hacminde belirgin bir azalmanın olduğu, sağlıklı kontrollere göre beyin hacminin özellikle sağ hemisferin %3-5 daha küçük olduğu gösterilmiştir (Castellanos ve ark., 1996). Bahsedilen hacim azalmasının hem gri hem de beyaz cevherde olduğu gözlemlenmiştir (Mostofsky ve ark., 2003).

DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmalarda hacim azalmasının en fazla corpus callosum'un splenium kısmında, sağ nucleus caudatus'da ve posterior inferior vermis cerebelli'de olduğu saptanmıştır (Cherkasova ve Hechtman, 2009). Farklı nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB'lilerde özellikle üç bölgedeki (nucleus caudatus, prefrontal cortex ve vermis cerebelli) hacim azalmasına dikkat çekmiştir (Langleben ve ark., 2001; Zang ve ark., 2007). Birçok nörogörüntüleme çalışması sağlıklı kontroller ile DEHB'li bireyler arasındaki cerebellum, corpus callosum, nucleus caudatus ve frontal lob hacimleri farklılığını göstermiştir (Giedd ve ark., 1994; Filipek ve ark., 1997; Valera ve ark., 2007).

Voxel-temelli çalışmalarda (Depue ve ark., 2010; Nakao ve ark., 2011), DEHB'li olgularda toplam gri cevher hacminde azalmanın olduğu ve azalmanın daha çok sağ nucleus caudatus, sağ nucleus lentiformis ve sağ inferior frontal gyrus'ta gözlemlendiği bildirilmiştir. DEHB'lilerin kortikal kalınlıklarının yaşlarına göre düşük olduğu yani beyin gelişimlerinin sağlıklı kontrollere göre daha geç olduğu bulunmuştur. Ayrıca DEHB ile ilişkili prefrontal korteksin gelişimindeki gecikmenin

daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Shaw ve ark., 2007). Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında temporo-paryetal loblarda da yapısal değişiklikler belirlenmiştir (Cherkasova ve Hechtman, 2009). Castellanos ve ark. (2002), tım beyin bėlgelerinin hacimsel olėımlerinin kontrol grubundan daha kőçük olduğu ve bu farkın önceden psikostimőlan tedavisi almamış hastalarda daha bariz olduğu sonucuna varılmıştır DEHB'lilerde dopamin reseptėrlerinden zengin olduğu bilinen globus pallidus ve nucleus caudatus'un da kontrollere kıyasla daha kőçük olduğu gösterilmiştir (Swanson ve ark., 2007).

DEHB'de gėzlenen aşırı hareketlilik, dőrtősel davranışlar, dikkatin kolay dağılması gibi belirtiler prefrontal korteks hasarı sonrasında da gėrőlmektedir. Bu benzerlik DEHB'nin semptomatolojisinin temelinde yapısal anormalliklerin olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir (Mattes, 1980). Prefrontal korteks, dikkat ve davranış kontrolőnden sorumlu kortikal alan olup; dikkat, plan yapma ve başlama, soyut dőřőnce, dőrtő kontrolő ve çalışma belleği gibi fonksiyonları da içeren yőrőtőcő işlevlerde gėrev yapmaktadır (Arnsten ve ark., 2009). Dolayısıyla frontal lob işlevindeki aksaklık DEHB'li bireylerde gėrőlen özellikle dikkat ile ilgili belirtilerden sorumludur. Ayrıca serebellumun da yőrőtőcő işlevleri de içine alan bilişsel sőrelere etkisi bilinmektedir. DEHB'de frontal korteksin striatum ve serebellum ile bağlantılarla ilgili farklılıklar olduğu dőřőnőlmektedir. (Wolf ve Wasserstein, 2001; Hechtman ve McGough, 2007; Rommelse ve ark., 2007).

Araştırmacılar yőrőtőcő işlevleri fronto-stratıal, fronto-limbik ve fronto-serebellar dőngő olmak őzere ő yapısal nėronal sisteme ayırmaktadır. Fronto-stratıal dőngő tepkilerin inhibisyonunda, planlamada, çalışan hafızada ve dikkati dağıtıcı uyaranlardan korunmada gėrevlidir. Fronto-limbik dőngő duygusal kontrol, motivasyon, hiperaktivite ve dőrtősellikten sorumludur. Fronto-serebellar dőngő de motor kordinasyon, davranış zamanlaması, zaman sırasına koyma gibi zamansal yőrőtőcő işlevlerden sorumludur. DEHB alt tiplerine gėre bireyler bu nėronal sistemlerden birinde veya her ő alanda da yetersizlik yaşayabileceği bildirilmiştir (Nigg ve Casey, 2005; Sagvolden ve ark., 2005; Castellanos ve ark., 2006).

1.6.3. Genetik Çalışmaları

DEHB psikiyatrik hastalıklar içinde genetik ağırlığı en yüksek bozukluktur (Wilens ve ark., 2002). Bu bozukluğun etiyolojisinde kalıtılabilirlik en başta gelen etkidir (Tannock, 1998). İkiz çalışmalarının sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde DEHB'nin kalıtılabilirliğinin yaklaşık 0,76 olduğu bulunmuş; bunun da boy uzunluğunun kalıtılabilirliğine yakın, zekânınkinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Faraone ve ark, 2005; Coghill ve Banaschewski, 2009). Aile, ikiz, evlat edinme ve moleküler genetik çalışmaları DEHB gelişiminde genetik geçişin çok yüksek olduğu bildirilmektedir (Faraone ve Doyle, 2001).

1.6.3.1. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

DEHB'li çocuklarda yapılan aile çalışmaları bu çocukların akrabalarında DEHB gelişme riskinin arttığı; anne, baba ve kardeşlerinde ise bu riskin 2-8 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir (Faraone ve Biederman, 1994). Başka bir çalışma DEHB'li bireylerin birinci derece akrabalarında DEHB sıklığının %20-50 olduğunu bunun da sağlıklı kontrollere göre akrabaların DEHB olma riskini 4-10 kat artırdığını göstermiştir (Faraone, 2000). DEHB'li bireylerin kardeşleri ile ilgili yapılan çalışmada erişkin DEHB'li bireylerin %41'inin kardeşinin de DEHB tanısı aldığı, buna karşılık sağlıklı kontrollerin kardeşlerinin hiçbirisinin de DEHB tanısı almadığı bulunmuştur (Faraone, 2000).

Erişkin DEHB tanısı almış ebeveynlerin çocuklarında DEHB görülme sıklığı %57 olarak bulunmuş; bunun da erişkin DEHB'de de genetik risk faktörlerinin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (Biederman ve ark., 1995). Türkiye'de yapılan iki çalışmada DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinin de erişkin DEHB tanısı alma oranı %6,8 ve %33,8 olarak bulunmuştur (Aydın ve ark., 2006; Güçlü ve Erkıran, 2004). Cinsiyetler açısından bakıldığında, çalışmaların bazıları genetik geçişte

cinsiyetler arasında fark bulunmadığını; bazıları da genetik etmenlerin kadınlar için daha büyük risk oluşturduğunu göstermiştir (Franke ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmaya göre Faraone ve ark., (1992), ebeveynlerinden biri DEHB olan kızlar için DEHB olma riski 6,6 kat artarken, erkeklerde 1,5 kat artmıştır.

DEHB'nin ailesel geçişini hem genetik hem de çevresel faktörler birlikte etkilediğinden, genetik faktörlerin gerçek etkisini araştırmak amacıyla ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır (Franke ve ark., 2010). İkiz kardeşler arasındaki eş hastalanma oranı, genetik geçişin ölçümünü ve fenotipin ne kadarının genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (Thapar ve ark., 1999). Bir hastalığın genetik faktörlerden ne kadar fazla etkilendiği eş hastalanma oranına bakılarak yorumlanabilir. Genetik faktörler hastalıkta ne kadar fazla etkiliyse eş hastalanma en çok tek yumurta ikizlerinde, sonra çift yumurta ikizlerinde olmaktadır. DEHB'de tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %59-92; çift yumurta ikizlerinde ise %29-42 bulunmuştur (Hecthman, 2005). Bu da genetik geçişin ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

Genotip-çevre etkileşimini araştırmak için yapılan evlat edinme çalışmaları da DEHB'nin etiyolojisinde en büyük rolü genetik etmenlerin oynadığını göstermiştir (Sprich ve ark., 2000). Ebeveynler herhangi bir hastalık riskini biyolojik çocuklarına hem genetik hem de çevresel yollarla aktarırken, evlat edindikleri çocuklara etkilerini sadece çevresel faktörlerle gösterebilirler (Morrison ve Stewart, 1973). Evlat edinilen DEHB'li çocukların biyolojik ebeveynlerinde DEHB görülme oranı %18 iken, biyolojik olmayan ebeveynlerinde bu oran %6 bulunmuştur, bu da DEHB'de genetik geçişin daha önemli rolü olduğuna işaret etmektedir (Sprich ve ark., 2000).

1.6.3.2. Aday Gen Çalışmaları

DEHB'nin etiyolojisini anlamaya yönelik yapılan moleküler genetik çalışmalarında bağlantı ve ilişkilendirme olmak üzere iki temel yaklaşım vardır (Daly ve ark., 1999;

Fisher ve ark., 2002). Bağlantı yönteminin kullanıldığı araştırmalarda tüm genomda bulunan, hangi kromozomda yerleştiği kesin olarak bilinen genetik belirteçler kullanılmaktadır. Hastalığın hangi kromozomda veya hangi gen ile ilişkili olacağı ile ilgili alt yapı bulunmamaktadır. Genomu belli aralıklarla tarayan, kromozom lokalizasyonları belli belirleyiciler kullanılarak tüm genom rastgele taramakta ve aynı kromozomda hastalık geni ile bu işaretleyicilerin birbirine yakın olması anlamlı sonuç elde edilecek kromozom parçası bulunmaya çalışılmaktadır (Biederman, 2005; Swanson ve ark., 2007).

İlişkilendirme metodunun kullanıldığı moleküler genetik çalışmalarında; nörobiyolojik çalışmalar ve bilimsel veriler doğrultusunda DEHB'nin etiyolojisini etkilediği düşünülerek belirlenen ve lokalizasyonu belli aday genlerin DEHB'ye yatkınlık yapıp yapmadığı araştırılır. İlişkilendirme metodunun kullanıldığı çalışmalar fonksiyonel aday gen çalışmalarıdır; bunlar da aile temelli ve olgu-kontrol olmak üzere iki çeşittir. Aile temelli çalışmalarda anne-babanın DEHB tanısı almış, çocuğuna geçirdikleri ve geçirmediikleri alleller karşılaştırılarak, hangi allelin hastalıkta rol oynadığı hangisinin oynamadığı belirlenmektedir. Olgu-kontrol çalışmaları da sağlıklı kişiler ile DEHB tanısı almış bireylerin genlerinde allel sıklıkları karşılaştırılarak, hastalığa yatkınlık yapan genler araştırılmaktadır (Castellanos, 1997).

DEHB'de katekolaminerjik sistemdeki işlev bozukluğunun bilinmesinden ve hastalığın tedavisinde kullanılan psikostimülanların etki mekanizmasından yola çıkarak çok sayıda aday gen çalışması yapılmıştır. Çalışmalar katekolaminerjik yolaktaki enzimler, reseptörler ve bunları kodlayan genlerdeki polimorfizmler üzerine yoğunlaşmıştır (Swanson ve ark., 2007). DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidatın (MF) ana hedefi dopaminin sinaptik alandan presinaptik terminale geri alınımının engellenmesi ve sonuçta hücre dışı dopaminin kullanılabilirliğini artırmaktır. Hastalığın nörobiyolojisinde dopamin eksikliği teorisi şu an için en geçerli teori olduğundan moleküler genetik çalışmaları özellikle dopaminerjik sistem üzerinedir (Castellanos, 1997; Volkow ve Swanson, 2003). Dopaminerjik nöronlar

motor kontrolde rol alan substantia nigra'dan striatuma uzanan nigrostriatal sistem ve birincil olarak ön tegmental alanda çıkan mezokortikal sistem dahil pek çok beyin bölgesinde bulunmaktadır.

DEHB ile ilgili günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar, DEHB etiyolojisindeki en önemli etkenin genetik olduğunu göstermektedir. Fakat bu genetik geçiş klasik bir genetik aktarımla değil, multifaktöriyel bir kalıtımla olmaktadır. DEHB genetiği ile ilgili yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar kısmen birbiriyle çelişmektedir. Dopaminin aktivasyonunda görev alan ve dopamin reseptörlerini kodlayan genler, postsinaptik ve presinaptik terminallerde bulunurlar. İnsan genomunda beş farklı dopamin reseptör geni tanımlanmıştır. Dopamin reseptörü D1 (DRD1), dopamin reseptörü D2 (DRD2), dopamin reseptörü D3 (DRD3), dopamin reseptörü D4 (DRD4) ve dopamin reseptörü D5 (DRD5) (Faraone and Biederman, 1998).

Genel olarak iki dopaminergik reseptör sınıfı vardır; dopamin 1 ve dopamin 5 uyarıcı sinyalleri iletirken, buna karşılık dopamin 2, 3 ve 4 reseptörleri de inhibitör etki göstermektedir (Güney ve ark., 2011). Dopamin reseptörleri G proteine bağlı olarak çalışan reseptörlerdir (Jurewicz ve ark., 2001). Dopamin reseptörleri D1 benzeri (DRD1 ve DRD5) ve D2 benzeri (DRD2, DRD3 ve DRD4) olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılmıştır (Kozielc ve ark., 1994). D1 benzeri grupta DRD1 ve DRD5 Gs adı verilen bir G proteinine bağlanırlar. Gs ise adenilat siklaz'ı aktive ederek adenosin trifosfatın (ATP) siklik adenosin monofosfata (cAMP) dönüştürülmesini sağlamaktadır (Eppright ve ark., 1996).

1.6.3.3. Dopamin Taşıyıcı Gen

DEHB'nin etiyolojisinden sorumlu olduğu düşünülen genlerden biri dopamin taşıyıcı protein genini kodlayan SLC6A3 (Solute Carrier Family 6 member 3) dopamin

taşıyıcı gendir (DAT1). Presinaptik nöronda bulunan DAT1, dopaminin sitoplazmadan veziküle taşınmasında görev almaktadır (Curran ve ark., 2001). DAT1 çoğunlukla beyindeki dopamin regülasyonundan primer sorumlu olan striatum ve nucleus accumbens'te bulunmaktadır (Gizer ve ark., 2009; Banaschewski, 2010). DEHB tedavisinde en fazla etkinliğe sahip olduğu bilinen ve en sık kullanılan metilfenidat gibi stimulan ilaçlar, sinaptik boşluktaki kullanılabilir dopamin düzeyini artırma etkilerini DAT1'i inhibe ederek göstermektedirler (Volkow ve ark., 1995; Volz, 2008). Bundan dolayı dopaminergic sistemle ilgili en çok çalışılan genlerden biri DAT1 genidir. 5.kromozomda yer alan bu genin, ekson 15'de yer alan 40-baz çift'lik (bç) polimorfizmi tanımlanmıştır (Sano ve ark., 1993). DAT1 gen polimorfizmi ile ilişkili çalışmalar 3'UTR (UnTranslated Region=Translasyonu Yapılmayan Bölge) üzerinde bulunan 40-bç uzunluğunda ve çoklu tekrar gösteren "değişken sayıda ardışık tekrarlar" (VNTR) sekansı üzerine odaklanmıştır. Bu gen bölgesindeki allel tekrar sayısı 3T (tekrar) ile 11T arasında değişmektedir (Vandenbergh ve ark., 1992).

DAT1 genindeki VNTR bölgesinin in vitro dopamin taşıyıcı yoğunluğunu regüle ettiği belirtilmiştir. 10T allelinin muhtemelen dopamin taşıyıcı ekspresyonunu artırarak geri alım sürecinde anormal dopamin taşınımı ile ilişkili olabileceği ve bu durumun da mesokortikolimbik yolak ve nigrostriatal yolağın her ikisinde de aktivite azalmasına yol açabileceği ifade edilmiştir (Vanness ve ark., 2005; Yang ve ark., 2007). DAT1 ve DEHB arasındaki ilişki, ilk kez Cook ve ark. (1995) tarafından aile temelli bir ilişkilendirme çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada, DAT1 geninin 10T alleli ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Curran ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada DAT1 geni 9T ve 10T allel polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki bulunmuştur. Türkiye ve İngiltere'de ortak yürütülen çalışmada Türkiye'de DAT1 gen polimorfizmi ile DEHB arasında negatif ilişki saptanırken, İngiliz örnekleminde pozitif ilişki saptanmıştır. Yapılan meta analiz çalışmalarının sonuçları DAT1 geni ile DEHB açısından kısmen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalardan bazıları sonuçları negatif bulurken (Maher ve ark., 2002; Purper-Ouakil ve ark., 2005; Li ve ark., 2006), bazı çalışmalarda da zayıf bir ilişki olduğu

belirtilmiştir (Faraone ve ark., 2005; Yang ve ark., 2007). Carrasco ve ark. (2006), Şili’de yaptıkları aile-temelli çalışmada DAT1 geni 10T alleli homozigotluluğunun (10T/10T) eşzamanlı DRD4 7T heterozigotluğunun DEHB’li olgularda daha sık görüldüğünü ve bu bozukluk ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.

Beyaz ırkta en sık görülen alleler 10T ve 9T allelleri olup; 10T alleli %71,9 sıklığından görülürken, 9T alleli %23,4 oranda görülmektedir. Ayrıca 10T sıklığı Afrika kökenli Amerikalı’larda %54, Asya toplumunda da %90’larda olup, etnik olarak belirgin heterojenite göstermektedir (Vandenberg ve ark., 1992; Doucette-Stamm ve ark., 1995; Nakatome ve ark., 1996; Leighton ve ark., 1997). Ancak 2009’da yapılan meta analizde, araştırma desenlerinde 10T allelinin risk alleli olarak kabul edildiği 34 vaka kontrol ve aile çalışması değerlendirilmiş ve 10T alleliyle DEHB arasında anlamlı ama orta dereceli ilişki olduğu saptanmıştır (Gizer ve ark., 2009). Genro ve ark. (2007)’ın, 243 Brazilyalı aile üzerinde yaptıkları aile temelli çalışmada en yaygın allelin 10T olduğu ama DAT1 açısından anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. DAT1-DEHB ilişkisini araştıran çalışmalardan elde edilen farklı bulguların istatistiksel ve yöntemsel farklılıklar, örneklemelerin yanlılığı ve DEHB’nin heterojenitesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (Li ve ark., 2006).

1.6.3.4. Dopamin Reseptör D2 Geni

Diğer dopamin reseptörlerine göre DEHB’de daha az çalışılan dopamin D2 reseptör geni (DRD2), 8. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. DRD2 daha çok alkolizm ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş ama DRD2 geninin A1 allelinin DEHB’de önemli olabileceği gösterilmiştir (Bobb ve ark., 2006). Comings ve ark. (1991), bu alleli DEHB ile ilişkilendirmiş ve DEHB’li hastalarda %46,2 oranında saptamışlardır. Ayrıca bu genin DEHB’de etiyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığını belirtmişlerdir. DRD2 ile DEHB arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar verdiği için

bu genin DEHB etiyolojisinde rol oynayıp oynamadığı belirlenememiştir (Rowe ve ark., 1999). Esposito-Smythers ve ark. (2009)'nın, 16-18 yaş arası 104 DEHB'li genç üzerinde yaptıkları çalışmada dürtüsellik ile DRD2 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

1.6.3.5. Dopamin Reseptör D3 Geni

Kromozom 3q13.3'te lokalize olan dopamin D3 reseptör geni (DRD3) 5 intron ve 5 ekson içerir ve 446 aminoasitlik DRD3 reseptör proteinini kodlar (Lerer ve ark., 2002). Bu gen, DEHB'nin yanısıra madde bağımlılığı, şizofreni, duygudurum bozuklukları ve bipolar bozukluk gibi farklı psikiyatrik hastalıklarda çalışılmıştır (Retz ve ark., 2003). DRD3 reseptörü beyinde özellikle algılama, duygulanım ve motor fonksiyonları kontrol eden merkezler olan substantia nigra, bazal ganglionlar ve limbik alanda bulunmaktadır (Sokolof ve ark., 1990; Murray ve ark., 1994; Shafer ve Levant, 1998; Diaz ve ark., 2000). Hem presinaptik hem de postsinaptik reseptör olarak, hareket ve davranışlarla ilgili düzenlemede, beynin kavramaya yönelik, duyuşal ve endokrin fonksiyonları ile ilişkili işlevler gibi önemli rolü bulunmaktadır (Kojima ve ark., 1999). DRD3 geninin ekson 1'deki A/G tek nükleotid polimorfizmi (TNP) en yaygın olan varyanttır. Bu değişim, reseptörün N-terminal ekstrasellüler bölgesinin 9. aminoasidinde serin (Ser) yerine glisin (Gly) değişimi ile sonuçlanır. Dürtüsel davranışlarla DRD3 Ser9Gly polimorfizmi arasında ilişki bulunması ile bu genin DEHB etiyolojisinde rolü olabileceği düşünülmüştür (Retz ve ark., 2003).

1.6.3.6. Dopamin Reseptör D4 Geni

Dopamin D4 reseptör geni (DRD4) 11p15.5'e haritalanır. DRD4 geni normal ve anormal insan davranışlarını göstermek için yapılan çalışmalarda iyi bir aday gen olarak gösterilmektedir. Bu gen ürünü hipokampus ve frontal serebral korteksi içeren neokortikopiramidal bölgelerde sentezlenip, kavrama ve duygu bölgelerinin de

kapsayan limbik bölgelerde eksprese edilmektedir. Çalışmalar özellikle DRD4'ün ekson 3'ündeki 48-bç ardışık tekrar sayılarına yoğunlaşmıştır. Alleller 2T ve 11T arasındaki tekrarları içerir. Bu kısım G proteinlerine bağlanarak, hücre içi cAMP seviyelerindeki değişiklikler aracılığıyla sinyal iletimini düzenlemektedir (Van Tol ve ark., 1991; Oak ve ark., 2000). Hiperaktivite ve DRD4 arasında bir ilişki olabileceği ilk defa hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Rubinstein ve ark., 1997). Farelerde DRD4 bloke edildiğinde dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı ve farelerde yenilik arama davranışında azalma görülmüştür. Bu da DRD4 ile insandaki yenilik arama davranışı arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür ve DRD4 de DEHB'de çalışılan genler arasında girmiştir (Rubinstein ve ark., 1997). Birçok farklı psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilen DRD4 ekson 3'deki 48-bç'lik VNTR polimorfizmi DEHB için de araştırılması gereken önemli polimorfizmlerden biridir.

1.6.3.7. Dopamin Beta Hidroksilaz Geni

Dopaminin noradrenaline dönüşümünü sağlayan temel enzim dopamin beta hidroksilazdır (DBH). Smith ve ark. (2003)'nın, yaptıkları çalışmada bu genin intron 5'de yer alan *TaqI* polimorfizminin (rs2519152) A1 alleli ile DEHB semptomları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bazı aile temelli çalışmalarda DEHB ile *TaqI* polimorfizminin A2 alleli arasında ilişki gösterilmiştir (Daly ve ark., 1999, Roman ve ark., 2002). Roman ve ark.'nın (2002), Brezilyalı 88 DEHB'li çocuk ve 155 ebeveyni de içeren aile tabanlı genetik çalışmasında DBH'nin bu polimorfizmi ile DEHB arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kanada'da 117 aile üzerinde yapılan çalışmada DBH ile DEHB arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Wigg ve ark., 2002). Her ne kadar pozitif ilişki bulan çalışmalar olsa da DBH'nin bu polimorfizmi ile DEHB arasındaki ilişki net olarak ortaya konamadığından DBH de araştırılması gereken iyi bir aday genidir.

1.6.3.8. Serotonin 2A Reseptör Geni

Serotonin 2A reseptör (5-HT_{2A}) geni 13. kromozomun 14-q21'de lokalize olmuştur. Serotonerjik sistemdeki aksaklığın duygudurum bozuklukları, dürtüsellik, davranış bozukluğu ve alkol bağımlılığı ile ilişkisi bulunduğundan sonra; serotoninin DEHB'deki rolünü araştıran çalışmalar yapılmıştır (Halperin ve ark., 1997; Spivak ve ark., 1999). Serotonerjik ve dopaminerjik yollar beyinde etkileşim içinde olduğundan, DEHB'de serotonin dopaminerjik yolları düzenleyerek dolaylı bir etkiye sahiptir (O'Neill ve ark., 1995). Serotonerjik nöronların beyin bazı bölgelerindeki dopaminerjik nöron gövdeleri üzerinde inhibitör etki yaptığı, bazı bölgelerinde de hem eksitator hem inhibitör etkilerinin olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Kelland ve Chiodo, 1996; O'Neill ve ark., 1995). 5HT_{2A} ile DEHB ilişkisini araştıran gen çalışmaları dopamin reseptörlerine göre biraz daha sınırlıdır. Bu genin en sık çalışılan polimorfizmleri; ekson 1'de yer alan T102C (rs6313), promotor bölgede yer alan A-1438G (rs6311) ve ekson 3'te yer alan His452Tyr (rs6314) polimorfizmleridir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 5-HT_{2A} geninin A-1438G polimorfizmi değişik psikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunduğu halde DEHB ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Zoroğlu ve ark., 2003).

1.6.3.9. Monoamino Oksidaz A geni

Epinefrin ve norepinefrin oksidasyon ve metilasyonla biyolojik olarak inaktif ürünlerine dönerek metabolize olmaktadır. Önceki reaksiyon MAO (Monoamino Oksidaz), sonraki reaksiyon COMT (katekol-O-metil transferaz) tarafından katalize edilmektedir. MAO mitokondrinin dış yüzeyine yerleşmiş olup özellikle katekolaminlerin serbestleştiği sinir uçlarında bol miktarda olmak üzere geniş biçimde dağılmıştır. İlaçlara duyarlılığı yönüyle MAO-A ve MAO-B olarak iki farklı şekli vardır (Barrett ve ark., 2011). MAO-A enzimi santral sinir sisteminde noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerini düzenleyen enzimdir (Manuck ve ark., 2000). Bu enzim de DEHB üzerinde etkisini yine aynı şekilde dopamin

üzerinden dolaylı olarak göstermektedir. MAOA'nın bu polimorfizmi ile DEHB arasında pozitif ilişki belirlenmemiş çalışmalar daha fazladır (Lawson ve ark., 2003; Xu ve ark., 2007; Qian ve ark., 2009).

1.6.4. Çevresel Etkenler

DEHB etiyolojisiyle ilgili olabilecek çevresel faktörler araştırılmış; prenatal, perinatal ve postnatal dönemdeki faktörlerin ayrı ayrı DEHB gelişimine doğrudan bir etkisinin olmadığı; DEHB'nin ortaya çıkışını, seyrini, kalıcılığını ve eş tanı bozukluklarının gelişimini etkilediği düşünülmüştür (Offord ve ark., 1996).

1.6.5. Prenatal ve Doğumsal Etkenler

Gebelik ve doğum sürecinde yaşanan çeşitli komplikasyonlar DEHB gelişimi için risk faktörleri arasındadır. DEHB'li çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar bu çocukların sağlıklı kontrollere göre prenatal veya postnatal strese daha çok maruz kaldıklarını göstermiştir (Firestone ve Prabhu, 1983; Brophy, 1985; Zapitelli ve ark., 2001). Gebelik sürecinde annenin genel sağlık durumu, stresi, alkol, sigara, madde kullanması ve toksin maruziyeti anne ile ilişkili etkenler iken; doğumda çocuğun oksijensiz kalması, çeşitli doğum komplikasyonları yüzünden beyin hasarı gelişimi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı bebek ile ilgilidir (Pineda ve ark., 2007; Ribas-Fito ve ark., 2007; Talge ve ark., 2007; Strang-Karlsson ve ark., 2008). DEHB ile ilgili metabolik olarak en aktif yapılardan biri olan bazal ganglionlar hipoksik hasara aşırı duyarlıdır (Banarjee ve ark., 2007). Aynı şekilde frontal lobda oluşabilecek herhangi bir hasarın da bilişsel süreçleri olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir (Levy ve ark., 1998).

Çalışmalarda prenatal dönemde nikotine maruz kalmış çocukların DEHB olma riskinin nikotin maruziyeti yaşamamış çocuklara göre 2 kattan daha fazla arttığı gösterilmiştir (Langley ve ark., 2005). Nikotin maruziyetinin beyin gelişimini etkilediği, serotonerjik ve kolinerjik hipoaktiviteye neden olduğu ve nikotinle tetiklenen noradrenalin salınımında azalmaya yol açtığı bilinmektedir (Slotkin ve ark., 2007). Gebelikte sigara içen annenin çocuğunun katekolaminerjik sisteminin gelişimindeki aksaklığın çocukta DEHB gelişimi için risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (Banerjee ve ark., 2007). Çalışmalar erken doğum ve çok düşük doğum ağırlığı gibi durumlarında DEHB için risk faktörü oluşturabileceğini göstermiştir (El-Marroun ve ark., 2012).

1.6.6. Psikososyal Etkenler

Psikososyal güçlükler diğer psikolojik bozukluklarda olduğu gibi DEHB gelişimi açısından da risk faktörü olarak düşünülmektedir. Anne-baba arasındaki ciddi sorunlar, parçalanmış aile, anne-babada psikiyatrik bozukluk öyküsü, tek veya ilk çocuk olmak DEHB’li olma oranını artırmaktadır (Faraone ve Biederman, 1994; Biederman ve Faraone, 2005). Çalışmalar anne baba arasındaki evlilik sorunları, şiddet gibi olumsuz aile tutumları var olan DEHB bulgularının şiddetini daha da artırdığını göstermiştir (Sayal ve ark., 2002). Çeşitli sebeplerle duygusal yoksunluk yaşamış bireylerde de DEHB belirtileri gözlenmiştir. Erken bebeklikte uzun süre ihmale uğramış, yetiştirme yurdunda kalmış, bebeklikte bakım veren ile iyi iletişim kuramamış bireylerde DEHB benzeri belirtilerin sık görüldüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Türkbay ve Söhmen, 2000; Rutter ve Sonuga-Barke, 2010). Uzun süren aile içi huzursuzluk ve çoğunlukla annede olmak üzere ebeveynlerdeki psikopatoloji gibi aile sorunları DEHB’li çocukların ailesinde sağlıklı çocuklara göre daha sık görülmektedir (Faraone ve Biederman, 1998). Aile ilişkilerinin ve anne-babanın çocuk üzerindeki rolünün DEHB’nin şiddeti, seyri, eş tanılarının varlığı ve tedaviye olumlu cevap alınması açısından önemlidir (Woodward ve ark., 1998).

1.6.7. Biyokimyasal Etkenler

Çeşitli toksinler ve gıda maddelerinin DEHB belirtileri üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermektedir. DEHB’li çocukların bazılarında bu kimyasallara maruziyet saptanmadığı, aynı şekilde bu maddelere maruz kalanların çoğunda da DEHB gelişmediği gösterilmiştir (Wender, 1986). DEHB’ye özgü bir toksin olmamakla birlikte DEHB ile en çok ilişkilendirilen madde kurşundur. Kurşun toksisitesinde huzursuzluk ve dikkat eksikliği gibi belirtilerin görülebileceği bildirilmiştir (Minder ve ark., 1994). Eser elementlerin insanda santral sinir sistemi gelişimine, metabolizmasına ve davranışlarına etkisi bilindiğinden bu maddeler psikiyatrik hastalıklar açısından önem taşımaktadır. Serum, idrar ve saçtaki magnezyum, kalsiyum, demir ve çinko seviyeleri DEHB’li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (Kozielec ve ark., 1994). Serum serbest yağ asitleri seviyesi DEHB’li çocuklarda kontrollere göre daha düşük bulunmuş bu da serbest yağ asitlerinin DEHB gelişimini etkilediğini düşündürmüştür (Bekaroğlu ve ark., 1996). Gıda katkı maddelerinin ve şeker tüketiminin ortadan kaldırılmasının DEHB’li çocuklarda olumlu cevap vermesi, bozukluğun etiyolojinde bu maddelerin rol oynayabileceğini göstermiştir (Boris ve Mandel, 1994; Wolraich ve ark., 1994).

1.7. Tanı

DEHB tanısı klinik bir tanı olup, bu bozukluğa özgü herhangi bir laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır (Doyle, 2006). DEHB tanısı ancak klinik değerlendirme ile konmaktadır ve tanı koymaya yardımcı olabilecek çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Erişkin DEHB tanısı konarken klinik gözleme ek olarak kişinin çocukluk dönemine ait bilgiler ve kullanılan ölçek verileri DEHB tanısı koymak için çoğu zaman yeterlidir (Weis ve Murray, 2003; Adler ve Cohen, 2004; Wasserstein, 2005). Erişkin DEHB tanısı için sadece kişinin o dönemki yaşamına odaklanmak dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik alanlarındaki zorlukların

anlaşılamamasına neden olacağından, kişinin gelişimsel sürecinin çok iyi sorgulanması gerekmektedir (Adler ve Cohen, 2004).

1.7.1. Tanı Ölçütleri

DSM-IV’de DEHB, “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” kategorisinde yer almaktadır. Bileşik (Kombine) Tip, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip, Hiperaktivite ve Dürtüsellik Önde Geldiği Tip olmak üzere 3 alt tip belirtilmiştir (APA, 2007). DEHB tanısı için kişinin 9 dikkat eksikliği belirtisinden en az 6’sını veya 9 hiperaktivite-dürtüsellik belirtisinden en az 6’sını karşılaması gereklidir. Kişide sadece dikkat eksikliği belirtilerinden 6’sı varsa “DEHB- Dikkat Eksikliğinin Önde Geldiği Tip”; sadece hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinden 6’sı varsa “DEHB-Hiperaktivite-Dürtüsellik Önde Geldiği Tip”; her iki alandaki belirtilerden 6’sar tane varsa “DEHB-Bileşik Tip” olarak değerlendirilmektedir (APA, 2007).

DSM-IV tanı ölçütleri çocuk ve ergenler için hazırlanmış olup, yaşa göre bazı değişiklikler göz önüne alınarak, ölçütlerin erişkinler için de kullanılması önerilmektedir. Psikiyatristler erişkinde DSM ölçütlerini geriye dönük çocukluk DEHB tanısı koymak için kullanmaktadır. DSM ölçütleri uygulandığında çocukluğunda DEHB olduğuna dair veriler olan kişiyle ayrıca klinik görüşme yapılmaktadır. Çocukluğunda DEHB olduğu düşünülen kişide DEHB belirtileri devam ediyor ise erişkin DEHB tanısı konmaktadır. Ayrıca, kişinin çocukluğuna, okul ve iş hayatına dair aile bireylerinden alınan bilgiler DEHB tanısını desteklemektedir (Hechtman ve McGough, 2007). Çocuklukta DEHB tanısı almış kişilerde erişkin dönemde DEHB belirtilerinin işlevsellik üzerine olumsuz etkileri bireyden bireye farklılık gösterebilir. Bu da bireylerin kompensatuar stratejiler geliştirip hastalığın olumsuz etkilerinin minimize edebileceğinden kaynaklanabilir. Bu durum da erişkin DEHB’nin fark edilir olmasını azaltacağından erişkinlerde

DEHB tanısının bildirilen oranlardan daha fazla olduğunu düşündürmektedir (Weis ve Hechtman, 1999).

DEHB belirtilerinden kaynaklanan sorunların ne düzeyde olduğu önemlidir. Bireyin potansiyeli nedir, bu potansiyele ne kadar ulaşabilmiştir, ulaşmak için ne kadar çaba harcamıştır? Dikkat eksikliği ve dürtüsellik belirtilerinden dolayı çevresiyle ne kadar problem yaşamaktadır? DEHB olan kişinin başarısı yeterli olsa da bunu sağlamak için diğer kişilerden daha fazla zaman harcaması ve gayret göstermesi gerekebilmektedir (Öncü, 2008).

DSM-IV göre DEHB tanısı koymak için aşağıda belirtilen ölçütlerin karşılanması gereklidir (Ek-1).

- A. Dikkatsizlik veya hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarının en az 6 veya daha fazlasının gelişim düzeyine göre uyumsuz bir şekilde en az 6 ay sürmesi.
- B. İşlevsel bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarının ya da dikkatsizlik semptomlarının 7 yaşından önce de olması gereklidir.
- C. Semptomların yol açtığı işlevsellik kaybı evde ve okulda veya iş gibi 2 veya daha fazla alanda gözlenmelidir.
- D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik olarak belirgin bozulma olmalıdır.
- E. Semptomlar yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni, diğer psikotik bozukluklar sırasında ortaya çıkmamalıdır veya başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır.

Çocukluğunda DEHB olduğu açıkça belli olan erişkinlerde DEHB ile ilgili devam eden zorluklar var fakat tanı için gerekli olan en az 6 kriter karşılanmasa bile, hekimlerin bu kişilere tedavi önermelerine izin verilmiştir. Erişkin dönemde DEHB

belirtilerini karşıladığı halde çocukluğunda DEHB öyküsü olmayan kişilere ise başka türlü adlandırılmayan DEHB tanısı konabilir. DEHB değerlendirmesinde olası eş tanılar göz ardı edilmemeli ve çok dikkatli olunmalıdır (Öner ve Arsev, 2007).

DSM-IV ölçütlerinden başka tanı ölçütleri de bulunmaktadır. ICD-10'da bu bozukluk çocukluk dönemi psikiyatrik hastalıkları başlığı altında "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılmıştır. Hastalığın 5 yaşından önce başlamış olması, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğu ile ilgili sorunların olması ve aşırı motor hareketliliğin olması gerekmektedir. Bu çocuklarda çoğunlukla motor ve dil gelişiminin geciktiği belirtilmiştir (Shorter, 2005; McGough ve McCracken, 2006; Hechtman ve McGough, 2007; Öner ve Arsev, 2007).

Çocukluk çağı DEHB belirtilerinin erişkinlerdeki karşılığını ortaya koyan ölçütlerden en iyi bilinenlerden biri de Wender ve ark., (1995) tarafından tanımlanan Utah ölçütleridir. Erişkinlerde DEHB semptomlarının daha iyi anlaşılması açısından Utah ölçütlerinin bilinmesi yararlı olmakla birlikte, bu ölçütlerin birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Utah ölçütleri hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivitesi olan olgulara tanı koyarak sadece dikkat eksikliği olan olguları dışlamaktadır. Ayrıca, DEHB'de sık görülen psikiyatrik eş tanılar da dışlanmaktadır. Sonuçta bu kısıtlamalar tedaviden yararlanabilecek birçok hastayı dışlamaktadır (Retz ve Klein, 2010).

1.8. Tedavi

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar psikostimülanlar ve psikostimülan olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Psikostimülanların etkinliği ve güvenilirliği birçok klinik deneyde gösterilmiştir. Klinik deneylerde uyarıcı ilaçların plaseboya kıyasla çok daha etkili ve vakaların %70'inde erken olumlu klinik cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Psikostimülanlar erişkin DEHB tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950'lerde depresyon tedavisinde

kullanılan metilfenidat (MF), 1970'den sonra DEHB tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (Tuğlu ve Şahin, 2010). MF farmakolojik etkisini dopamin taşıyıcısını bloke edip dopaminin geri alınımını engelleyerek ve sonuçta presinaptik alanda dopamin seviyesini artırarak göstermektedir (Greenhill ve ark., 2001; Teo ve ark., 2003). Tedavide ayrıca psikostimülan olmayan atomoksetinin de kullanımı onaylanmıştır. Atomoksetin etkisini prefrontal kortekste norepinefrin taşıyıcılarını bloke edip dopamin ve noradrenalin seviyelerini artırarak göstermektedir (Zhou, 2004; Öncü, 2008). DEHB'de ilaç tedavisinin yanı sıra psikososyal eğitimin önemli bir yeri bulunmaktadır. DEHB tanısı alan bireylerin sadece kendileri değil aileleri de hem olumlu hem olumsuz etkilemektedir. DEHB'nin tedavisi ve gidişatı ile ilgili aile bireylerine bilgilendirme yapılmalıdır. Özellikle DEHB'li kişilerde aile ilişkileri olumsuz etkilendiğinden ilaç tedavisine ek olarak ailelere yönelik eğitim programları uygulanmaktadır (Barkley, 2002).

Bu çalışmada yaptığımız literatür araştırması sonucunda erişkin DEHB gelişimine yatkınlık yaptığı varsayıldığından dolayı seçilen aday genlerdeki polimorfizmler şunlardır: DAT1 geni 3'UTR VNTR polimorfizmi, DRD2 geni *TaqI* A polimorfizmi (rs1800497), DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmi (rs6280), DRD4 ekson 3 VNTR polimorfizmi, DBH geni polimorfizmi (rs2519152), 5HT2A geni A-1438G (rs6311) ve T102C (rs6313) polimorfizmleri ve MAOA promotor VNTR polimorfizmi. Bu çalışmada, DEHB gelişimine yatkınlığa neden olan bazı genlerdeki polimorfizmler ile DEHB ve DEHB alt tipleri arasındaki ilişkilerin araştırılması ve bu polimorfizmlerin Afyonkarahisar ilindeki erişkin DEHB gelişimine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın amacı DEHB'li olguların DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A ve MAOA gen polimorfizmleri açısından değerlendirilmesi, DEHB alt tiplerinin bu gen polimorfizmleri açısından farklılıklarının saptanması ve DEHB olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Mayıs 2016 - Ağustos 2017 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi) Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvurup erişkin DEHB tanısı almış olan 128 olgu ve vaka grubuna benzer sosyodemografik özelliklere sahip DEHB tanısı almamış 100 sağlıklı birey ile yapılmış vaka-kontrol tipi çalışmadır.

Çalışmamız Dumlupınar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayına sunularak, 2015-KAEK-86/05-87 karar numarası ile onay alınmış ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından 16.SAĞ.BİL.05 proje numarası ile desteklenmiştir.

2.1. Vaka Grubunun Seçimi

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuranlar arasından; 18-65 yaş arası olanlar, geriye dönük bakıldığında çocukluk çağında DEHB öyküsü olanlar, DSM-IV Tanı Kriterlerine göre yapılandırılmış DIVA (Diagnostisch Interview Voor ADHD) Yetişkinler için Tanısal Görüşme Ölçeğine göre DEHB tanısı alan olgular dahil edilmiştir. Çalışmaya 15'i DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın Tip, 38'i DEHB-Hiperaktivite-Dürtüsellik Baskın Tip, 75'i DEHB-Birleşik (Kombine) Tip olmak üzere toplam 128 olgu alınmıştır. Psikiyatri hekimi tarafından ön görüşme yapılması sonrasında DEHB tanısı alan ve çalışmaya katılım kriterlerini sağlayan olgulara gönüllülük esas alınarak çalışmamız anlatılmış ve yazılı onayları alınmıştır. Vaka grubunu oluştururken DEHB'ye eşlik eden nörolojik hastalığı, psikotik bozukluğu, organik nedenlere bağlı psikiyatrik bozukluğu ve mental retardasyonu olan olgular çalışma dışında tutulmuştur.

2.2. Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmaya katılan hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınarak DEHB tanısı almamış 100 sağlıklı kontrol seçilmiştir. Psikiyatrik ön görüşme sonrası dahil edilme kriterlerini sağlayan kişilere çalışmamız anlatılmış ve yazılı onayları alınmıştır. Olgu grubuna benzer şekilde 18-65 yaş arası hem erişkin hem çocukluk çağı DEHB tanısı almamış bireyler kontrol grubuna alınmış olup; herhangi bir nörolojik hastalığı, psikotik bozukluğu, organik nedenlere bağlı psikiyatrik bozukluğu ve mental retardasyonu olan bireyler çalışma dışında tutulmuştur.

2.3. Veri Toplama Araçları

Veri toplama araçları olarak iki adet form kullanılmıştır. Sosyodemografik veri formu ve DEHB tanısı koymak için olgu-kontrol grubunu oluştururken kullanılan DIVA-Yetişkinler için Tanısal Görüşme Ölçeği veri toplama formudur.

2.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmanın amacı doğrultusunda tez öğrencisi ve danışmanları tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik ve klinik özellikleri değerlendiren görüşme formudur (Ek-2).

2.3.2. DIVA Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme Ölçeği

Çalışmamızda olgu grubunu oluştururken DEHB tanısı koymak için DIVA Ölçeğinden yararlanılmıştır. Bu ölçek DSM-IV ölçütlerine dayanmaktadır. DIVA, J.J.S. Kooij ve M.H. Francken tarafından yetişkinler için geliştirilmiş ilk

yapılandırılmış Hollandaca tanı görüşmesidir. Çeşitli dillere çevirisi yapılmış olup, bu ölçeğin Türkçe versiyonundan yararlanılmıştır. Daha önce geliştirilen yetişkinlerde DEHB için Yarı-Yapılandırılmış Görüşmenin devamı niteliğindedir (Kooij, 2007 ve Kooij, 2012). Çocuklukta ve yetişkin dönemde DEHB için belirlenen 18 ölçütün her birinin değerlendirilmesini ve anlaşılmasını kolaylaştırmak için, görüşmede güncel (erişkin dönemi) ve geçmişe yönelik (çocukluk dönemi) davranışlarla ilgili somut örnekler sunulmaktadır. Ayrıca, DEHB belirtilerinin günlük hayatta yol açtığı işlev bozukluğunu değerlendirmek için iş ve eğitim, ilişkiler ve aile hayatı, sosyal ilişkiler, boş zaman etkinlikleri ve hobiler, özgüven ve benlik imgesi olmak üzere beş ana alanda da somut örnekler verilmektedir.

2.4. Yöntem

Çalışmamıza katılan olgu ve kontrol grubundan 2'şer ml EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarında DNA izolasyonu yapılmaya kadar +4°C'de saklanmıştır.

2.4.1. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri

- Distile su
- Steril Filtreli-Filtresiz pipet uçları (10µl, 200µl ve 1000µl'lik)
- Etidyum bromür (Sigma, Germany)
- Agaroz (Biobasic Inc., USA)
- *MspI* restriksiyon enzimi (Vivantis)
- *HaeIII* restriksiyon enzimi (Vivantis)
- *TaqI* restriksiyon enzimi (Vivantis)
- *FspI* restriksiyon enzimi (Vivantis)
- Taq DNA polimeraz (Vivantis)

- dNTP Mix.10mM each (Vivantis)
- $MgCl_2$ (Vivantis)
- PCR tamponu (Vivantis)
- dH_2O
- Tris (Amresco)
- Borik asit (Amresco)
- Bromfenol blue (sodium salt %0,25, Ficoll 400 %15) (Applichem)
- Na_2EDTA (Sigma)
- TBE (10X) Tamponu
- Erlen mayer (Isolab)
- Mezürler (50 ml, 100 ml, 500 ml) (Isolab)
- Otomatik Pipetler (2 ml, 1,5 ml, 10 ml)
- 0,5-1,5 ml'lik Ependorf tüpleri (Corning)
- 0,2 μ l lik PCR tüpleri (Corning)
- Çeşitli boyutta cam şişeler (Isolab)
- Alüminyum folyo ve stretch film (Sera)
- Marker DNA (100bp Plus DNA Ladder)(Axygen)
- Etil alkol (Tekin, Türkiye)
- DNA İzolasyon kiti ve içeriği

KURABO QuickGene-Mini80 (Japan) DNA ekstraksiyon ve purifikasyon kiti malzemeleri: EDB-01 Protease (3,3 ml Distile su ile sulandırıldıktan sonra 4°C'de saklanmıştır), CDB-02 Elution Buffer, WDB-03 Wash Buffer (160 ml Etanol Eklendikten sonra kullanılmıştır), LDB-04 Lysis Buffer, Atık Toplama Tüpleri, Filtreli Tüpler.

2.4.2. Kullanılan Primerler

DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A ve MAOA genlerinde ilgili bölgeleri çoğaltmak için kullandığımız primerler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Her bir polimorfizm için kullanılan primerler.

Polimorfizm	Kullanılan Primer	Kaynak
DAT1 3' VNTR	İleri 5'- GGT CCT TGT GGT GTA GGG AA -3' Geri 5'- CGC AAA CAT AAA AAC TGT TGT T -3'	Huang ve ark., 2010
DRD2 TaqI A	İleri 5'- AGG TGT CTT GGA TTG GAG A -3' Geri 5'- CCT TCC TGA GTG TCA TCA -3'	Kendimiz Grandy ve ark., 1993
DRD3 Ser9Gly	İleri 5'- GTG TTG TTC TCA CTG CTC AG -3' Geri 5'- AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA -3'	Kendimiz Ballon ve ark., 2007
DRD4 Ekson 3 VNTR (Oligomer)	İleri 5'- GCG ACT ACG TGG TCT ACT CG -3' Geri 5'- AGG ACC CTC ATG GCC TTG -3'	Lichter ve ark., 1993
DBH İntron 5 (Oligomer)	İleri 5'- CTG TAT TTG GAA CTT GGC ATC -3' Geri 5'- AGG CAT TTT ACT ACC CAG AGG -3'	Daly ve ark. 1999.
5-HT2A T102C (Oligomer)	İleri 5'- TCT GCT ACA AGT TCT GGC TT -3' Geri 5'- CTG CAG CTT TTT CTC TAG GG -3'	Tander ve ark. 2008
5-HT2A A-1438G	İleri 5'- AAG CTC CAA GGT AGC AAC AGC-3' Geri 5'- AAC CAA CTT ATT TCC TAC CAC -3'	Tander ve ark. 2008
MAOA Promotor VNTR (Vivantis)	İleri 5' - ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG -3' Geri 5' - GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA -3'	Saify ve Saadat, 2016

2.4.3. Kullanılan Cihazlar

- PCR cihazı (Eppendorf Mastercycler Personal, Germany)
- Ayarlanabilir otomatik pipet 1-20 µl, 20-200 µl, 200-1000 µl (Eppendorf, Germany)
- Vorteks (Türkiye)
- Spektrofotometre (Nanodrop ND-1000, USA)
- Elektroforez güç kaynağı (Biolab Apelex PS 520, France)
- Yatay elektroforez sistemi (Thermo, Italy; Cleaver, GB)
- Buzdolabı (Bosch, Germany)
- Derin dondurucu (Ariston, Germany)
- Mikrodalga Fırın (Arçelik MD 584, Türkiye)
- Benchtop UV Transilluminator UVP, BioDoct-It Imaging System

3.4.4. Kandan DNA İzolasyonu

Çalışmamızda QuickGene-Mini80 sistemi ve kiti (Kurabo, JAPAN) kullanılarak, periferik venöz tam kan örneklerinden DNA elde edilmiştir.

Kandan DNA izolasyonu protokolü;

- 1- EDB Proteinaz 3,3ml distile su ile sulandırılarak hazırlandı ve +4°C’de saklandı. 30 µl EDB Proteinaz 1,5 ml’lik eppendorf tüpüne aktarıldı.
- 2- Üzerine 200 µl kan örnekleri konuldu.
- 2- 250 µl LDB (lysis Buffer) pipetaj yapılarak eklendi.
- 4- Daha sonra vorteksle karıştırılarak 56°C’de 2 dk inkübe edildi.
- 3- 250 µl Etanol eklendi ve tekrar vorteks ile iyice karıştırıldı.
- 4- Cihazın ön kısmına atık toplama tüpleri ve arkasında da DNA’yı saklayacağımız nihai eppendorflar yerleştirildi. Filtreli tüplerin konacağı tarak atık toplama tüplerinin üst kısmına yerleştirildi.
- 5- Tarağın ön-üst kısmına filtreli tüpler yerleştirilip ekstrattan 720 µl alınıp filtreli tüplerin içine konuldu.
- 5- Cihaz çalıştırıldı.
- 6- Her bir filtreye 750 µl WDB (Yıkama Tamponu (Washing Buffer) eklendi yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkama işlemi üç defa tekrarlandı.
- 10- Filtreli tüpler tarağın ön kısmından alınıp 1,5 ml’lik eppendorfların olduğu arka-üst kısmına yerleştirildi, üzerlerine 100 µl CDB Elüsyon Tamponu (Elution Buffer) eklendi ve 5 dakika bekledikten sonra cihaz çalıştırıldı ve genomik DNA edildi.
- 11- Elde edilen DNA örnekleri -20°C’de saklandı.

2.4.5. Amplifikasyon Reaksiyonu

1. Her örnek için kullanıma hazır 20 µl reaksiyon karışımı içeren bir reaksiyon tüpü oda ısısında çözülüp buza konuldu.
2. Tüm sıvılar tabana gitmesi için reaksiyon tüpü kısa süreli santrifüj yapıldı.

3. 5 µl örnekten ekstrakte edilen DNA (200 ng total DNA) reaksiyon tüpüne ilave edildi ve birkaç kez pipetaj yapıldıktan sonra tüp tekrar buza konuldu.
4. Aşağıdaki sıcaklık döngüleri PCR cihazında programlandı. Evaporasyonu engellemek için ilk döngü ısıtıcı kapak 95°C'ye ulaştığında başlayacak şekilde programlandı.
5. Reaksiyon tüpleri PCR cihazına yerleştirildi ve program başlatıldı. Amplifikasyon süreci yaklaşık 2 saat sürdü.
6. PCR ürünleri agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edildi.

2.4.6. Ortam Tamponları ve Boyaların Hazırlanması

0,5X TBE (Tris Borat Edta) Elektroforez Tamponu hazırlamak için 10X TBE solüsyonu 1/20 oranında distile su ile sulandırılarak pH:8,3 olacak şekilde ayarlanır.

Etidyum Bromür (10mgr/ml):1gr Etidyum Bromür + 100 ml Ultrapure(deiyonize) su.

Manyetik karıştırıcıda birkaç saat karıştırılarak hazırlanır. +4°C'de karanlık cam şişede saklanır.

Yükleme Tamponu: Bromfenol Blue %0,09

2.4.7. %2'lik Agaroz Jelin Hazırlanması

500 ml'lik erlen içerisine 4 gr agaroz ve 200 ml 0,5X TBE konulup iyice saydamlaşınca kadar erlen içindeki karışım mikrodalga fırında karıştırılarak eritildi. Berraklaştıktan sonra 15 µl etidyum bromür eklenip karıştırıldı ve hazırlanan jel tepsisine döküldü. Jel donduktan sonra içinde 0,5X TBE tampon bulunan elektroforez tankına yerleştirildi ve taraklar çıkarıldı. 15 µl PCR ürününün üstüne 2,5 µl yükleme tamponu pipetaj yapılarak eklenip jeldeki kuyucuklara yüklendi.

Değerlendirmenin doğru yapılabilmesi için 100 bp'lik marker DNA da jele yüklendi. 110 voltta 60-100 dk yürütüldükten sonra jel görüntüleme sisteminde sonuçlar incelendi.

2.4.8. PCR Koşulları

PCR için toplam 11-15 µl'lik PCR karışımı aşağıdaki şekilde hazırlandı. Ependorf tüpler içinde hazırlanan karışım pipetaj işleminden sonra ısı döngüsü aşağıdaki şekilde hazırlanmış olan PCR cihazına yerleştirildi.

Karışım	Miktar
Standart MgCl ₂ 'lü PCR Tamponu	1,1 µl
MgCl ₂ (25 mM)	0 µl
dNTP mix (25 mM)	0,3 µl
Taq DNA polimeraz (5U / µl)	0,3 µl
İleri primer (10 pmol)	0,25 µl
Geri primer (10 pmol)	0,25 µl
dH ₂ O	6,8 µl
	9 µl
gDNA	2 µl
Toplam	11 µl

Karışım	Miktar
Standart MgCl ₂ 'lü PCR Tamponu	1,5 µl
MgCl ₂ (25 mM)	0 µl
dNTP mix (25 mM)	0,4 µl
Taq DNA polimeraz (5U / µl)	0,3 µl
İleri primer (10 pmol)	0,35 µl
Geri primer (10 pmol)	0,35 µl
dH ₂ O	10 µl
	13 µl
gDNA	2 µl
Toplam	15 µl

DAT1 geni 3'UTR 40-bç VNTR, DRD2 geni *TaqIA* (rs1800497), DRD3 geni Ser9Gly (rs6280), DBH geni İntron 5 (rs2519152), 5HT2A reseptör geni A-1438G, MAOA geni promotor 30-bç VNTR polimorfizmlerini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	95 °C' de 5 dk	} 40 Döngü
Denatürasyon aşaması	95 °C' de 30 sn	
Hibridizasyon aşaması	56 °C' de 45 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 60 sn	
Son sentez aşaması	72 °C' de 10 dk	

DRD4 geni 48-bç VNTR polimorfizmini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	96 °C' de 5 dk	} 36 Döngü
Denatürasyon aşaması	96 °C' de 45 sn	
Hibridizasyon aşaması	59 °C' de 45 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 45 sn	
Son sentez aşaması	72 °C' de 10 dk	

5HT2A reseptör geni T102C polimorfizmini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	95 °C' de 5 dk	} 35 Döngü
Denatürasyon aşaması	95 °C' de 30 sn	
Hibridizasyon aşaması	60 °C' de 45 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 60 sn	
Son sentez aşaması	72 °C' de 10 dk	

2.4.9. Enzim Kesimi

DRD2 ve DBH ile ilgili polimorfizm genotipleme için, PCR'dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örnekler *TaqI* enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir. Eppendorf tüpler içinde hazırlanan karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 65°C de 3 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agoroz jelde kontrol edildi.

10X Buffer O	2 µl
<i>TaqI</i> enzim	0,2 µl
dH ₂ O	7,8 µl
	10 µl
PCR ürünü	10 µl
Toplam	20 µl

DRD3 ile ilgili polimorfizm genotipleme için PCR'dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örnekler *HaeIII* enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir. Eppendorf tüpler içinde hazırlanan karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 37°C de 1 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agoroz jelde kontrol edildi.

10X Buffer O	2 µl
<i>HaeIII</i> enzim	0,2 µl
dH ₂ O	7,8 µl
	10 µl
PCR ürünü	10 µl
Toplam	20 µl

5HT2A ile ilgili polimorfizmlerin genotipleme için PCR'dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örnekler *MspI* enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir. Eppendorf tüpler içinde hazırlanan

karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 37C° de 2 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agoroz jelde kontrol edildi.

10X Buffer O	2 µl
<i>MspI</i> enzim	0,2 µl
dH ₂ O	7,8 µl
	10 µl
PCR ürünü	10 µl
Toplam	20 µl

2.4.10. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistikler analizler SPSS 20.0 *Statistical Package for Social Sciences* programı kullanılarak yapılmıştır. Olgu ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ve eğitim yılları ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verilmiştir. Kontrol grubu ile olgu grubuna ait genotip dağılımları ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır. Alt tiplerin ve cinsiyetlerin karşılaştırılması Mann Whitney-U testi ile yapılmıştır. $P < 0,05$ olduğunda karşılaştırılan gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamızda DEHB, DEHB alt tipleri ile yedi farklı gendeki sekiz gen varyantı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanmış çalışmaya psikiyatrik görüşme sonucu DEHB tanısı almış 128 olgu ve DEHB tanısı almamış 100 kontrol birey dahil edildi. DEHB tanısı almış bireylerin 15'i (%11,71) dikkat eksikliği baskın tip, 38'i (%29,68) hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip ve 75'i (%58,59) kombine tip olarak ayrılmıştır. Olguların %45'i kadın, %55'i erkektir. Alt tiplerin cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında; dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipte 15 olgunun 6'sı erkek 9'u kadın; hiperaktivite- dürtüsellik baskın olduğu tipte 38 olgunun 23'ü erkek 15'i kadın; kombine tipte ise 75 olgunun 41'i erkek 34'ü kadındır (Tablo 3.1). Dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipte kadınlar daha fazla olup diğer alt tiplerde erkekler daha fazladır bu da literatürde verilen DEHB'deki cinsiyet dağılım oranına benzer şekildedir.

Çalışmaya dahil edilen olgu ve kontrol bireylerin demografik özelliklerinden yaşları, aldıkları eğitim yılları ve yaşadıkları yerler kaydedilmiştir. Olgu ve kontrol grupları yaş ortalamaları, aldıkları eğitim yılları ve yaşadıkları yerler açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalamaları $30,35 \pm 8,97$ yıldır. Aldıkları eğitim yılları ortalama $12,55 \pm 3,56$ yıldır. Kontrollerin yaş ortalaması $30,71 \pm 5,71$ yıl olup, aldıkları eğitim yılları ortalama $13,68 \pm 3,12$ yıldır. Yaşadıkları yerlere bakıldıklarında DEHB'li bireylerin 98'i şehirde yaşarken 30'u köy/kasabada yaşamaktadır. Kontrollerin ise 94'ü şehirde yaşarken sadece 6'sı köy/kasabada yaşamaktadır.

Genotipleme için ilgili yedi gendeki (DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A ve MAOA) sekiz gen varyantını kapsayan bölge PCR tekniği ile çoğaltılıp TNP (Tek Nükleotid Polimorfizmi) olanlar restriksiyon enzimi ile kesilerek (RFLP),

VNTR olanlar kesilmeden agoroz jelde yürütüldü ve elde edilen bantlara göre genotipleme yapıldı. Çalışılan tüm gen varyantlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uyduğu gözlenmiştir. Elde edilen bu sekiz varyanta ait ilgili bantlar Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 ve 3.8’de görülmektedir.

Tablo 3.1. Cinsiyetlere göre DEHB alt tipleri birey sayıları

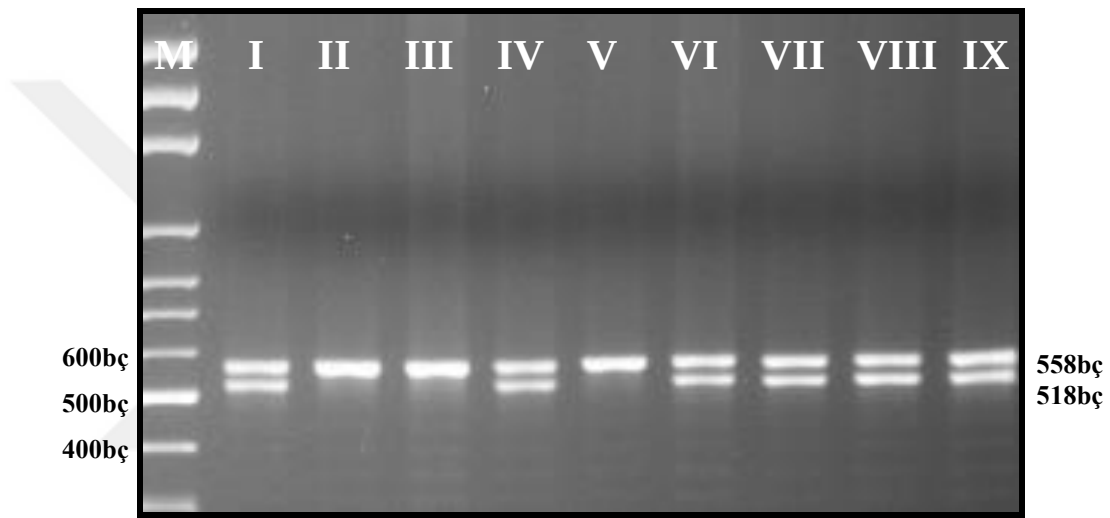
	Dikkat Eksikliği Alt Tip	Hiperaktivite-Dürtüsellik Alt Tip	Kombine Alt Tip
Kadın	9	15	34
Erkek	6	23	41
Toplam	15 (%11,71)	38 (%29,68)	75 (%58,59)

Çalışmamızda incelenen polimorfizmlere ait genotip ve allel frekanslarının belirlenmesinden sonra DEHB olgu ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları ve allel frekansları bakımından fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. DEHB olgular ile kontroller arasında altı polimorfizmde (DRD2, DRD3, DBH, 5HT2A ve MAOA) genotip dağılımları ile allel frekansları bakımından fark bulunmadı ($P>0,05$). DAT1 40-bç VNTR polimorfizminde olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak marjinal bir fark bulunmuştur ($P=0,058$). DRD4 ekson 3 48-bç VNTR polimorfizminde olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,01$).

3.1. DAT1 Geni 3’UTR 40-bç VNTR Polimorfizmi

DAT1 3’UTR 40-bç VNTR polimorfizmi ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 128 olgu ve 100 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.1). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. Her iki grupta da en yaygın görülen genotip 10T/10T, nispeten daha az görülen genotip ise 9T/9T olarak

bulunmuştur. Tablo 3.2’de görüldüğü gibi genotip dağılımları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak marjinal bir fark olduğu, 10T/10T genotipinin DEHB grubunda daha fazla olduğu görülmektedir ($P=0,058$). Allel frekansları bakımından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa bile 10T alleli belirgin bir şekilde DEHB grubunda kontrol grubuna göre daha fazla gözlenmiştir (%76, %69). 10T/10T genotipi ve 10T allelinin olgu grubunda daha fazla gözlenmesi bu allelin DEHB için risk alleli olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 3.2 ve 3.3).



Şekil 3.1. DAT1 3’UTR 40-bç VNTR polimorfizmini gösteren PCR ürününün %2’lik agaroz jeldeki görüntüsü. En yaygın görülen alleller 10T:558bç ve 9T:518bç’lik bantlar. I-IX olgulara ait PCR ürünleri görülmektedir (I, IV, VI, VII, VIII, IX:9T/10T; II, III, V:10T/10T). M: Marker.

Tablo 3.2. DEHB ve kontrol grubunda DAT1 3’UTR 40-bç VNTR polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		p	*HWE
		9T/9T	9T/10T	10T/10T			9T	10T		
DEHB	119	2 (0,01)	52 (0,41)	65 (0,60)	5,69	0,058	56/238 (0,24)	182/238 (0,76)	0,09	0,76
Kontrol	96	8 (0,08)	43 (0,43)	45 (0,43)			59/192 (0,31)	133/192 (0,69)		

Genotip ve allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).

Tablo 3.3. DAT1 3'UTR 40-bç VNTR polimorfizminde görülen bütün allellerin hem DEHB hem kontrol grubundaki frekansları

Alleller	DEHB	Kontrol	P-değeri*
	n=127	n=100	
Allel 1 7T	3/254 (0,01)	2/200 (0,01)	
Allel 2 8T	2/254 (0,00)	1/200 (0,005)	
Allel 3 9T	60/254 (0,23)	60/200 (0,30)	
Allel 4 10T	186/254 (0,73)	136/200 (0,68)	0,22
Allel 5 11T	3/254 (0,01)	1/200 (0,00)	

Allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).
10T Allel frekansları P-değeri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

3.2. DRD2 Geni *TaqI* A Polimorfizmi

DRD2 geni *TaqI* A polimorfizmi (rs1800497) ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 128 olgu ve 100 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.2). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. DRD2 genotip dağılımları ile allel frekansları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da C alleli en sık rastlanan allel olup, CC genotipi hem DEHB hem olgu grubunda en sık görülen genotiptir (Tablo 3.4).

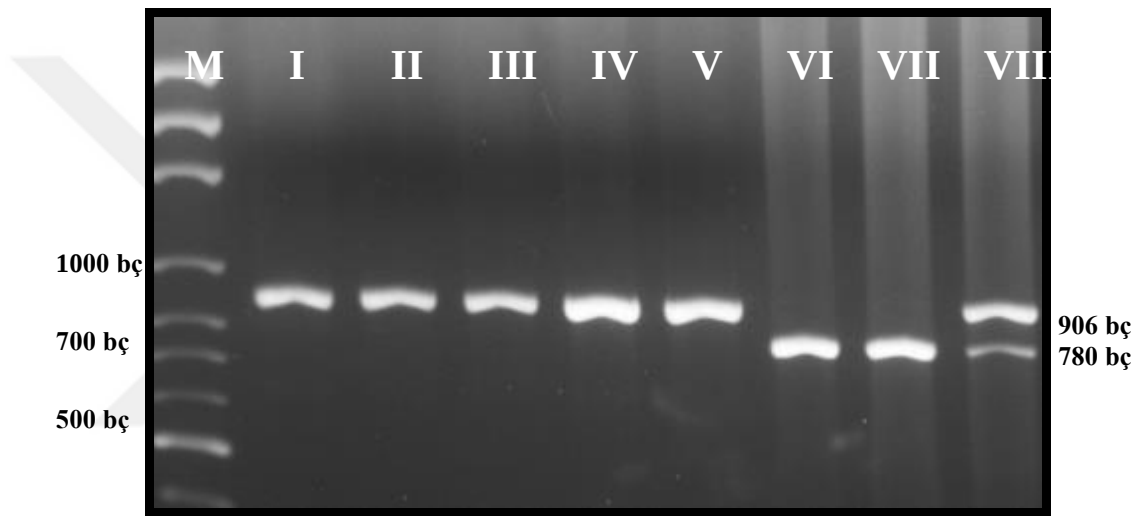
Tablo 3.4. DEHB ve kontrol grubunda DRD2 geni *TaqI* A polimorfizmi (rs1800497) genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P	HWE*
		CC	CT	TT			C	T		
DEHB	128	91 (0,71)	32 (0,25)	5 (0,4)			214/256 (0,836)	42/256 (0,164)		0,84
Kontrol	100	73 (0,73)	25 (0,25)	2 (0,02)	0,693	0,70	171/200 (0,855)	29/200 (0,145)	0,60	0,86

Genotip ve Allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).



Şekil 3.2. DRD2 geni *TaqI* A polimorfizmini (rs1800497) içeren PCR ürününün *TaqI* enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesiminde 780bp ve 126bp'lik 2 bant, kesmediğinde ise 906bp'lik tek bant oluşmaktadır. 906bp ve 780bp'lik bantlar görülmektedir. I-VIII olgulara ait ürünler (I-V:TT, VI-VII:CC, VIII:CT) M: Marker, C:Yabanıl tip, T:Mutant tip.

3.3. DRD3 Geni Ser9Gly Polimorfizmi

DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmi (rs6280) ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 128 olgu ve 100 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.3). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. DRD3 genotip dağılımları

ile allel frekansları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da en sık gözlenen A alleli ve AA genotipidir (Tablo 3.5).

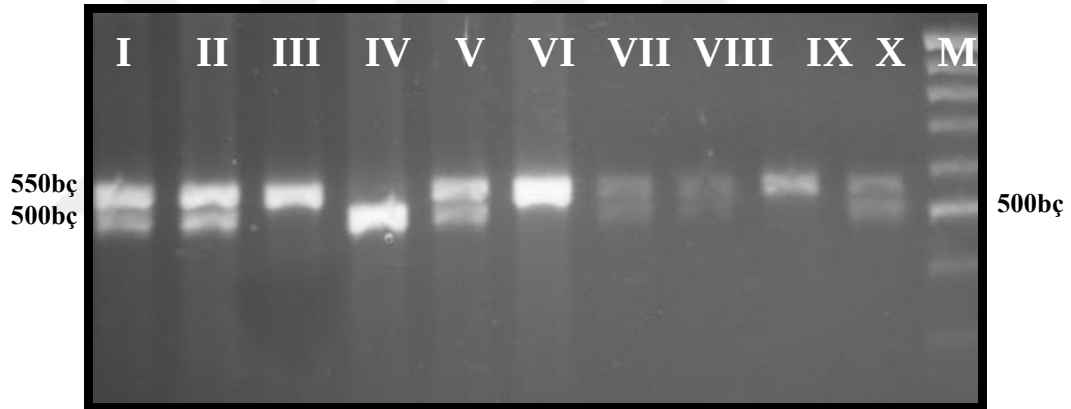
Tablo 3.5. DEHB ve kontrol grubunda DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmi (rs6280) genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P	*HWE
		AA (S/S)	AG (S/G)	GG (G/G)			A (Ser)	G (Gly)		
DEHB	128	61 (0,48)	54 (0,42)	13 (0,10)	2,409	0,299	176/256 (0,687)	80/256 (0,312)	0,142	0,69
Kontrol	100	58 (0,58)	34 (0,34)	8 (0,08)			150/200 (0,75)	50/200 (0,25)		

Genotip ve Allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve Allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).



Şekil 3.3. DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmini (rs6280) içeren PCR ürününün *HaeIII* enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesiminde 500bç'lik G ve 550bç'lik A 2 bant, kesmediğinde ise 765bç'lik tek bant görülmektedir.

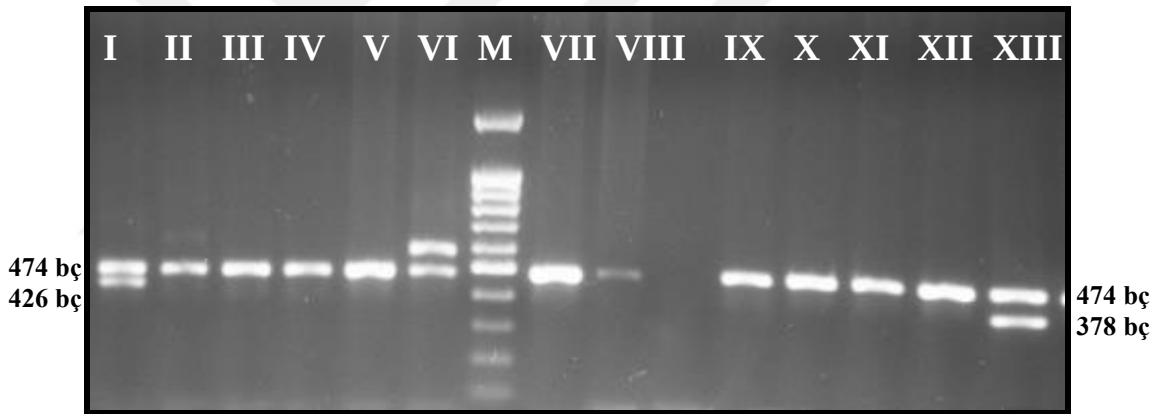
I-VIII olgulara ait enzim kesim ürünleri (I, II, V, VII, VIII, X:AG; III, VI, IX:AA; IV:GG).

M: Marker, G:Yabanıl tip, A:Mutant tip.

3.4. DRD4 Geni ekson 3 48-bç VNTR Polimorfizmi

DRD4 ekson 3'deki 48-bç VNTR polimorfizmi ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 81 olgu ve 63 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.4). Elde edilen

genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. Her iki grupta da 4T alleli diğer tekrarlar göre en sık görülen allel olup, olgu grubunda kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha çok görülmektedir ($p=0,01$). 4T allelinden sonra her iki grupta da daha sık görülen diğer allel 2T allelidir. En fazla tekrar içeren 7T alleli ise olgu grubunda hiç görülmezken, kontrol grubunda bir kişide görülmüştür. DRD4 geninin bu polimorfizminde 4T allelinin DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha çok görülmesi bu allelin DEHB için risk alleli olabileceği düşündürmektedir (Tablo 3.6). DRD4 ekson 3'deki 48-bç VNTR polimorfizminde 4T allel frekansları açısından cinsiyet ve alt tipler açısından herhangi bir farklılık bulunmadı.



Şekil 3.4. DRD4 geni ekson 3 48-bç VNTR polimorfizmini gösteren PCR ürününün %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 2T:378bç, 3T:426 bç, 4T:474 bç, 6T:570 bç'lik bantlar görülmektedir. I-XIII olgulara ait PCR ürünleri görülmektedir (I:3T/4T, VI:6T/4T, II-V,VII-XII:4T/4T, XIII:2T/4T). M: Marker.

Tablo 3.6 DRD4 ekson 3 48-bç VNTR polimorfizminde görülen bütün allellerin hem DEHB hem kontrol grubundaki frekansları

Alleller	DEHB n=81	Kontrol n=63	P-Değeri
Allel 1 (330 bç) 1T	0/162 (0,00)	4/126 (0,031)	
Allel 2 (378 bç) 2T	18/162 (0,111)	17/126 (0,134)	
Allel 3 (426 bç) 3T	2/162 (0,123)	5/126 (0,039)	
Allel 4 (474 bç) 4T	140/162 (0,864)	94/126 (0,746)	0,01
Allel 5 (522 bç) 5T	1/162 (0,006)	0/126 (0,00)	
Allel 6 (570 bç) 6T	1/162 (0,006)	5/126 (0,039)	
Allel 7 (618 bç) 7T	0/162 (0,00)	1/126(0,008)	

Allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

4T Allel frekansları P-değeri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

Tablo 3.7. DEHB ve kontrol grubunda DRD4 ekson 3 48-bç VNTR genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P
		2T/2T	2T/4T	4T/4T			2T	4T	
DEHB	77	6 (0,08)	6 (0,08)	65 (0,84)	0,66	0,71	18/154 (0,12)	136/154 (0,88)	
Kontrol	49	4 (0,08)	6 (0,12)	39 (0,79)			14/98 (0,14)	84/98 (0,86)	0,54

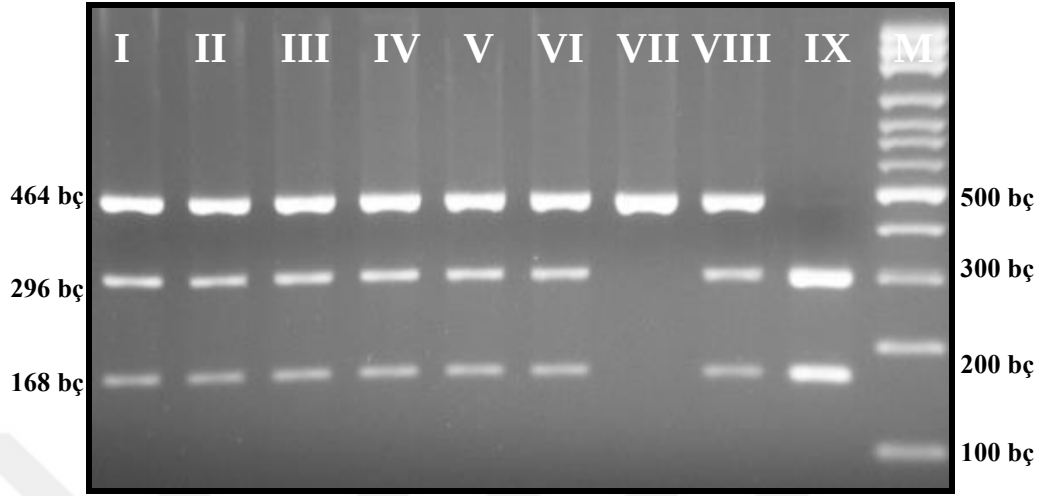
Genotip ve allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

3.5. DBH Geni İntron 5 Polimorfizmi

DBH geni intron 5 *TaqI* polimorfizmi (rs2519152) ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 128 olgu ve 100 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.5). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. DBH genotip dağılımları ile allel frekansları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da en çok AG genotipi görülürken, en az GG genotipi

görülmektedir. Allel dağılımları açısından olgu ve kontrol grubu birbirine çok yakındır. Her iki grupta da A alleli en çok görülen alleldir (Tablo 3.8).



Şekil 3.5. DBH geni Intron 5 polimorfizmini (rs2519152) içeren PCR ürününün *TaqI* restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kestiğinde 296 bç ve 168 bç'lik bantlar, kesmediğinde ise tek 464bç'lik bant görülmektedir. I-XI olgulara ait enzim kesim ürünleri (I-VI, VIII:AG, VII:GG, IX:AA). M:Marker, A:Yabanıl tip, G:Mutant tip.

Tablo 3.8. DEHB ve kontrol grubunda DBH intron 5 *TaqI* polimorfizmi (rs2519152) genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P	*HWE
		AA	AG	GG			A	G		
DEHB	128	42 (0,33)	68 (0,53)	18 (0,14)			152/256 (0,593)	104/256 (0,406)		0,59
Kontrol	100	40 (0,40)	47 (0,47)	13 (0,13)	1,27	0,52	127/200 (0,635)	73/200 (0,365)	0,37	0,64

Genotip ve allel verileri rakam ve yüzdeler oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

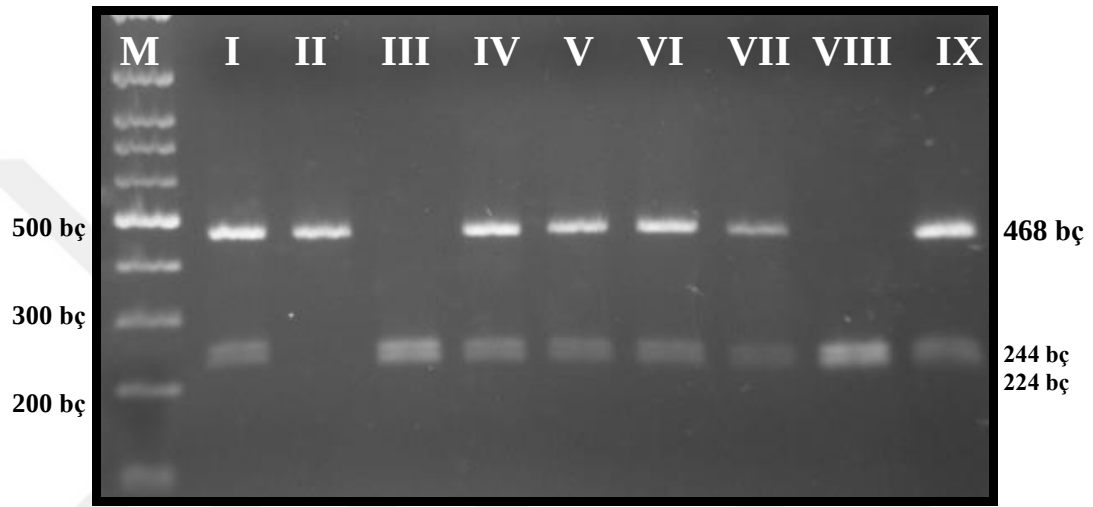
Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).

3.6. 5-HT2A Reseptör Geni A-1438G Polimorfizmi

5-HT2A reseptör geni A-1438G polimorfizmi ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 128 olgu ve 100 kontrolde genotipleme yapılarak daha

sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.6). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. Tablo 3.9’da görüldüğü gibi 5-HT2A genotip dağılımları ile allel frekansları arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da en sık görülen genotip AG genotipidir.



Şekil 3.6. 5HT2A geni A-1438G polimorfizmini (rs6311) içeren PCR ürününün *MspI* restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2’lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesiminde 244bp ve 224bp’lik bantlar, kesmediğinde ise tek 468bp’lik bant görülmektedir.

I-XI olgulara ait enzim kesim ürünleri (I, IV, V, VII, IX:AG; II:AA, III,VIII:GG).

Tablo 3.9. DEHB ve kontrol grubunda 5HT2A A-1438G polimorfizmi (rs6311) genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P	*HWE
		AA	AG	GG			A	G		
DEHB	128	39 (0,30)	62 (0,48)	27 (0,21)	2,51	0,28	140/256 (0,546)	116/256 (0,453)	0,12	0,55
Kontrol	100	38 (0,38)	48 (0,48)	14 (0,14)			124/200 (0,62)	76/200 (0,38)		0,62

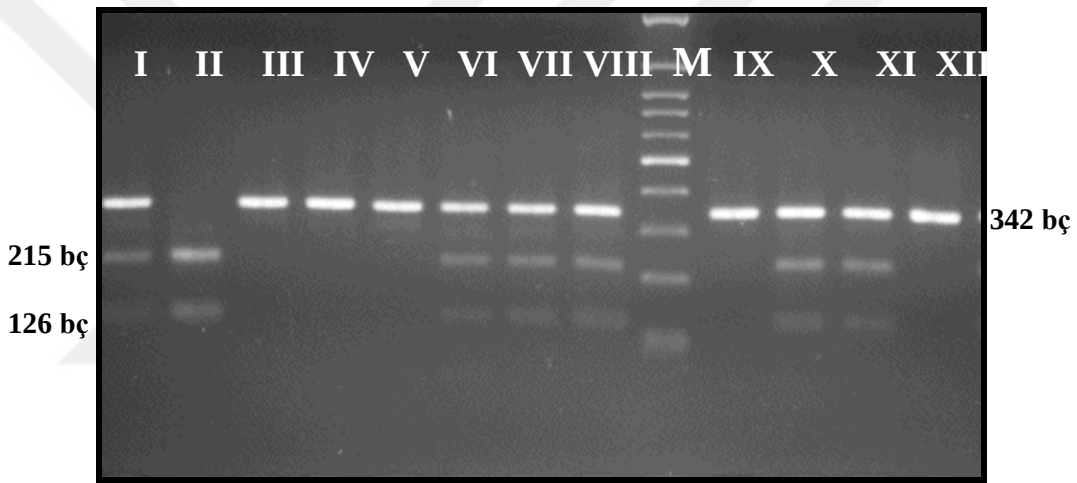
Genotip ve allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).

3.7. 5-HT2A Reseptör Geni T102C Polimorfizmi

5-HT2A reseptör geni T102C polimorfizmi ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 115 olgu ve 88 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.7). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. Tablo 3.10'da görüldüğü gibi 5HT2A genotip dağılımları ile allel frekansları arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da en sık görülen genotip TC genotipidir.



Şekil 3.7. 5HT2A geni T102C polimorfizmini (rs6313) içeren PCR ürününün *MspI* restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesiminde 215bç ve 126bç'lik bantlar, kesmediğinde ise tek 342bç'lik bant görülmektedir. I-XII olgulara ait enzim kesim ürünleri (I, VI, VII, VIII, X, XI:TC; II, IX, XII:TT; II:CC; M:Marker).

Tablo 3.10. DEHB ve kontrol grubunda 5-HTR2A T102C polimorfizmi (rs6313) genotip dağılımları ve allel frekansları

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P	*HWE
		TT	TC	CC			T	C		
DEHB	115	36 (0,31)	53 (0,46)	26 (0,23)			125/230 (0,52)	105/230 (0,48)		0,54
Kontrol	88	27 (0,31)	44 (0,50)	17 (0,19)	0,42	0,81	98/176 (0,56)	78/176 (0,44)	0,78	0,56

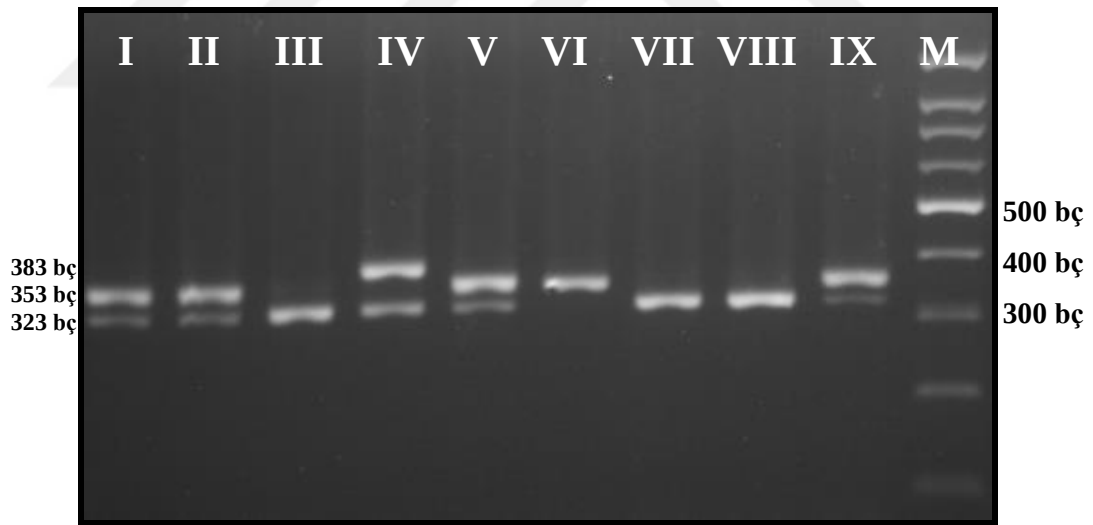
Genotip ve allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).

3.8. MAOA Geni 30-bç VNTR Polimorfizmi

MAOA 30-bç promotor VNTR polimorfizmi ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 128 olgu ve 100 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplandı (Şekil 3.8). Elde edilen genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı χ^2 testi ile incelendi. Her iki grupta da 3T ve 4T allelleri diğer tekrarlar göre belirgin bir şekilde daha çok görülmektedir. Allel frekansları açısından, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 4T allelinin olgu grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 3.12). Ayrıca diğer tekrarlardan 2T sadece olgu grubunda gözlenirken (n=2), kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir. En fazla tekrar içeren 5T alleli ise olgu grubunda üç kişide görülürken, kontrol grubunda sadece bir kişide görülmüştür.



Şekil 3.8. MAOA geni 30-bç VNTR polimorfizmini içeren PCR ürününün %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. 3T:323bç, 4T:353bç, 5T:383bç'lik bantlar görülmektedir. I-XI olgulara ait PCR ürünleri (I-II-V-IX: 3T/4T, III:3T/3T, IV:3T/5T, VI:4T/4T, VII-VIII:3T/3T). M: Marker.

Tablo 3.11. DEHB ve kontrol grubunda MAOA 30-bç VNTR polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları.

	n	Genotip			χ^2	P	Allel		P	*HWE
		3T/3T	3T/4T	4T/4T			3T	4T		
DEHB	118	30 (0,25)	31 (0,26)	57 (0,48)	1,22	0,54	91/236 (0,38)	145/236 (0,61)	0,26	0,61
Kontrol	98	28 (0,28)	30 (0,31)	40 (0,41)			86/196 (0,44)	110/196 (0,56)		0,56

Genotip ve Allel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak verilmiştir (allel sıklığı).

Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) testi ile hesaplanmıştır.

*HWE: Hardy-Weinberg Yasası (Equilibrium).

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda DEHB, DEHB alt tipleri ile yedi farklı gendeki sekiz gen varyantı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanmış çalışmaya psikiyatrik görüşme sonucu DEHB tanısı almış 128 olgu ve DEHB tanısı almamış 100 kontrol birey dahil edildi. Sosyodemografik özelliklerden yaş ortalaması bakımından olgu grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde DEHB grubunun %45,3'ü kadın, %54,6'sı erkeklerden oluşmaktadır. Çalışmamıza alınan olgu grubunun cinsiyet dağılımı, erişkin DEHB'de belirtilen kadın erkek oranından daha yakındı. Çalışmamıza alınan olgu ve kontrol grubu arasında kişilerin aldıkları eğitim yılları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. DEHB'li olguların eğitim düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma bulunsun da hem kendi çalışmamızda hem de başka çalışmalarda böyle bir fark görülmemiştir (McGough, 2005; Kessler, 2006).

4.1. DEHB Alt Tipleri

DSM-IV'te DEHB'nin üç alt tipi tanımlanmıştır. Dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip, hiperaktivite ve dürtüsellik baskın olduğu tip ve kombine yani bileşik tiptir. Çalışmamızda DEHB tanısı almış bireylerin 15'i (%11,7) dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip, 38'i (%29,6) hiperaktivite-dürtüsellik baskın olduğu tip ve 75'i (%58,5) bileşik (kombine) tip olarak ayrılmıştır. Literatürle (Curran ve Taylor, 2000) uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık rastlanan tip bileşik tiptir. Bileşik tip her iki cinsiyette de en sık görülmüştür. Dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip kadınlarda daha sık görülürken, hiperaktivite ve dürtüsellik baskın olduğu tip erkeklerde daha sık gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gözlenen tipler arasındaki birey dağılımı literatür ile uyumludur (Şenol, 1994; Rasmussen ve ark., 2002; Graetz ve ark., 2005).

Çalışmamızdaki hiperaktivite-dürtüsellik baskın olduğu tipteki birey sayısı literatürde verilen oranların üzerindedir (%29,6). Bunun nedenleri arasında; çalışmaya alınan DEHB erkek olguların kadınlardan daha fazla olması sayılabilir. Çünkü hiperaktivite ve dürtüsellik baskın olduğu tip erkeklerde daha yaygın görülmektedir. Diğer bir neden olguları seçerken psikiyatri kliniğine başvuranlardan seçilmesi sayılabilir. Çünkü hiperaktivite ve dürtüsellik, dikkat eksikliğinden daha çok çevresel probleme yol açmakta, bunun sonucunda da psikiyatri kliniğine başvuranların sayısı artmaktadır.

4.2. Genetik Faktörler

Günümüze kadar birçok aday gen DEHB ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar farklı popülasyonlardaki insan genetiği çalışmaları çelişkili sonuçlar verse de belli oranlarda bu genlerin DEHB gelişimindeki rollerini desteklenmektedir. DEHB’de kalıtım multifaktöryel olduğundan dolayı, farklı genlerin ve TNP’lerin rollerini netleştirmek için daha geniş örneklemli daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Son dönemlerde DEHB ile ilgili olarak genetik çalışmalar diğer nörogelişimsel hastalıklara göre daha hızlı ilerlemiş ve günümüzde yaklaşık 20 gen üzerinde çalışılmıştır. DEHB tedavisinde kullanılan psikostimülanların etkinliği gözlemlenince, çalışmalar dopaminerjik yollara ve dopamin reseptörlerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca DEHB’de görülen dopamin azlığının veya salınımının yavaş ilerlemesinin dopamin reseptörlerinden kaynaklanma ihtimalinin çok yüksek olduğu düşünülmüş ve çalışmalar bu yönde ilerlemektedir (Comings ve ark., 2000; DiMaio ve ark., 2003).

Çalışmamızda DEHB’li ve DEHB’li olmayan kontrol bireylerde DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A ve MAOA genlerindeki sekiz farklı polimorfizmlerin genotip dağılımları ve allel frekansları karşılaştırıldı. İlgili gen polimorfizmleri ile DEHB arasında literatürdekilere benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte; bazı bulgular uyumlu bazıları ise uyumsuz olarak bulunmuştur. Bu da Afyonkarahisar

ilindeki genetik ve çevresel faktörlerdeki heterojenlikten kaynaklanabilir. Bununla birlikte, çalışmamızın en önemli limitasyonlarından biri de olgu ve kontrol grubu sayılarının ayrı ayrı 128 ve 100 olması sayılabilir. Çalışmaya alınan olgular psikiyatri kliniğine başvuranlar arasından seçilmiştir. Erişkin DEHB tanı sıklığının popülasyonda görülme sıklığından çok daha az olması olgu grubunun sayısının az olmasına neden olmuştur. Bu nedenle, bu bulgular daha fazla örnek içeren çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ayrıca, diğer tüm aday genlerdeki yapılacak çalışmalar da Afyonkarahisar popülasyonunda rol oynayan genetik faktörleri aydınlatmada yararlı olacaktır. Bu nedenle çalışmamız Türkiye’deki erişkin DEHB genetiği için bir başlangıç niteliğindedir.

4.3. DAT1 Geni 3’UTR 40-bç VNTR Polimorfizmi

DEHB ile DAT1 geninin ilişkisini araştıran ve DAT1 genindeki bazı polimorfizmlerin DEHB’ye yatkınlık yaptığı sonucunu bulan ilk çalışma Cook ve ark., (1995) tarafından yapılmıştır. Her ne kadar çelişkili sonuçlar olsa da daha sonra yapılan aday gen çalışmaları DAT1-DEHB ilişkisini kanıtlar niteliktedir.

Kim ve ark. (2006), 85 Koreli DEHB çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada DAT1 ile DEHB arasında ilişki bulmuştur. Her iki grupta da en çok görülen genotipin 10T/10T olduğunu, 9T allelinin ve 9T/10T genotipinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olgu grubunda daha fazla olduğunu ve bu bozukluğa yatkınlık oluşturduğunu bulmuşlardır. 118 İrlandalı çocuk üzerinde yapılan aile-temelli çalışmada DAT1 3’UTR polimorfizminin DEHB ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (Hawi ve ark., 2003). El-Tarras ve ark. (2012), 120 DEHB ve 160 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak 7T ve 11T allellerinin DEHB için risk allelleri olduğunu, 9T ve 10T için ise DEHB için koruyucu alleller olduklarını bulmuşlardır. Çek Cumhuriyetinde 218 DEHB çocuk ve 253 kontrol üzerinde yapılan çalışmada 10T/10T genotipi açısından gruplar arasında fark olmadığını fakat 9T/9T genotipinde anlamlı fark olduğunu ve bu genotipin kontrol

grubunda daha sık görülmesinden dolayı DEHB oluşumunu azalttığı bulunmuştur (Sery ve ark., 2015). 4101 Brezilyalı çocuk ile yapılan çalışmada deneye alınan çocukların %33'ü DEHB diğerleri sağlıklı kontroldür. Hem erkek hem kızlarda en sık görülen allel 10T olup, 10T allelinin sadece erkeklerde DEHB'nin şiddetini artırdığını ve hastalık için risk alleli olduğunu göstermişlerdir. Bunun da açıklaması olarak östrojenin dopamin geri alınımını geciktirerek DEHB'ye koruyucu etki yapabileceğini bildirmişlerdir (Akutagava-Martins ve ark., 2015). Stanley ve arkadaşları (2017) Hindistanlı 44 (38'i erkek) DEHB'li çocuk ve 44 kontrol ile yaptıkları çalışmada 10T/10T genotipinin gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturduğu ve olgu grubunda anlamlı olarak daha sık görüldüğünü ve DEHB'ye yatkınlık yaptığı bulunmuştur. Hong ve arkadaşları (2018) 150 olgu ve 322 sağlıklı Koreli çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada 10T/10T allelinin DEHB ile anlamlı ilişkisinin olduğunu, 11T allelinin ise kontrol grubunda daha sık görüldüğü ve koruyucu etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda DAT1-DEHB ilişkisini bulan çalışmalar olduğu gibi ilişki bulmayan sonuçlar da mevcuttur. Çin'de yapılan çalışmada en sık 10T alleli görülmüş fakat sonuç anlamlı bulunmamıştır (Qian ve ark., 2007). Fransa'da 146 çocuk üzerinde yapılan çalışmada DAT1 geni ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Wohl ve ark., 2008). Çinli 273 DEHB çocuk üzerine yapılan çalışmada 10T allelinin DEHB ile ilişkili olduğu bulunmuş fakat bu fark dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipte gözlenmiş olup diğer alt tiplerde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Shang ve ark., 2011).

Seksenaltı çalışma üzerinde yapılan meta-analizde DAT1 geni 10T alleli ile DEHB ilişkisi Avrupa'daki çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verirken, Asya ırkıyla yapılan çalışmalarda DAT1 geni 10T alleli ile DEHB arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (Li ve ark., 2006). Yang ve arkadaşlarının DAT1 ile ilgili 31 çalışma üzerinde yapılmış meta-analiz çalışmasında DAT1 geni 10T allelinin DEHB'ye yatkınlık yaptığı bulunmuştur. Aynı meta-analizde çalışmalar etnik

gruplara göre sınıflandırıldığında Asya ırkı üzerinde yapılan çalışmalarda bu ilişki bulunamamıştır (Yang ve ark., 2007).

DEHB ile ilgili çocuklarda yapılan aday gen çalışmaları oldukça fazla olup, erişkin DEHB genetiği ile ilgili hem Türkiye’de hem de dünyada çalışmalar sınırlıdır. Kafkas kökenli 42 erişkin DEHB’nin MF tedavisine verdikleri cevaplara göre yapılan çalışmada DAT1 genotiplerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır (Kooji ve ark., 2008). Brezilya kökenli 171 erişkin DEHB’li olguda yapılan çalışmada en yaygın görülen allelin 10T alleli olduğunu belirtilmiş fakat MF cevabı açısından alleller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Contini ve ark., 2010). Azeredo ve arkadaşları (2014) 522 erişkin DEHB’li olgu ile 628 sağlıklı erişkini karşılaştırdıkları çalışmada 10T/10T genotipinin her iki grupta da en yaygın genotip olduğunu fakat DAT1 ekspresyonunun 9T/10T genotipine sahip olanlarda azaldığını ve bunun da sinaptik alandaki dopamini artırarak DEHB’ye karşı koruyucu etki yapabileceğini bildirmişlerdir. Hasler ve arkadaşlarının (2015), Avrupa kökenli 77 erişkin DEHB ve 474 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol ve olgu grubunda allel frekansı açısından anlamlı fark olduğunu ve yeni tarif edilen 9,5T allelinin olgu grubunda daha az kontrollerde fazla olduğunu ve koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak her iki grupta da en yaygın görülen genotip 10T/10T, nispeten daha az görülen genotip ise 9T/9T’dir. Genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak marjinal bir fark olduğu ve 10T/10T genotipinin DEHB grubunda daha fazla olduğu görülmektedir ($P=0,058$). Allel frekansları açısından baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile 10T alleli belirgin bir şekilde DEHB grubunda olgu grubuna göre daha fazla gözlenmiştir. Hem cinsiyetler hem de alt tipler açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Türkiye’de DAT1 ile ilgili çocuklarda yapılan iki farklı çalışmada da DEHB ile DAT1 arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Curran ve ark., 2001; Bacanlı, 2011). Türkiye’de erişkin DEHB ile DAT1 geni arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışma Sevinç ve ark. (2010) tarafından 79 olgu ve 75 kontrol ile yapılmış olup DAT1 ile erişkin DEHB arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Türkiye’de erişkin DEHB genetiği ile ilgili daha fazla örneklemli aday gen çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

4.4. DRD2 Geni *TaqI* A Polimorfizmi

Diğer dopamin reseptörlerine göre DRD2 ile DEHB ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Comings ve ark. (1991) bu alleli DEHB ile ilişkilendirmiş ve DEHB’li hastalarda %46,2 oranında saptamışlardır. Ayrıca, bu genin DEHB’de etiyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığını belirtmişlerdir. DRD2 ile DEHB arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar verdiği için bu genin DEHB etiyolojisinde rol oynayıp oynamadığı kesin değildir (Rowe ve ark., 1999).

Huang ve ark.’nın (2003) Taiwan’da 93 DEHB çocuk üzerinde yaptıkları aile temelli çalışmada DRD2 genindeki bu polimorfizm ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Kustanowich ve ark.’nın (2004) Kafkas kökenli 535 DEHB’li çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada da DRD2 ile DEHB arasında bir ilişki bulunamamıştır. Nyman ve ark.’nın (2012) 178 DEHB ve 157 kontrol genç üzerinde yaptıkları çalışmada sadece kadınlarda DRD2 ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, erkeklerde böyle bir ilişki bulunamamıştır. Sery ve ark.’nın (2006) Çek Cumhuriyeti’nde Hiperaktivite-Dürtüselliğin Baskın olduğu DEHB alt tipine sahip 70 erkek çocuk ve 108 kontrol ile yaptıkları çalışmada DRD2 ile DEHB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. A1 allel sıklığının olgu grubunda anlamlı derecede fazla olduğu, aynı şekilde A1/A1 genotipine sahip bireylerin olgu grubunda kontrollere göre daha sık olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları DRD2 ile DEHB ilişkisinin anlamlı bulunmadığı çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarla uyumludur. Elde edilen bulgular DRD2 geninin en azından Afyonkarahisar popülasyonunda erişkin DEHB gelişimindeki rolünü desteklememektedir. Yaptığımız literatür araştırması sonucunda çalışmamız DRD2 ile DEHB ilişkisini erişkin popülasyonda araştıran Türkiye'deki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Sonuç olarak yapılacak ileri çalışmalar ile ilgili DRD2'nin bu polimorfizminin DEHB'deki rolü netleşebilir.

4.5. DRD3 Geni Ser9Gly Polimorfizmi

DEHB'nin DRD3 ile ilişkisini araştıran çalışmalar da diğer aday gen çalışmalarına göre daha sınırlıdır. Kanada'da 100 çocuk üzerinde yapılmış aile-temelli çalışmada DEHB ile DRD3 Ser9Gly (rs6280) polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Barr ve ark., 2000). İngiliz 150 çocuk üzerinde yedi farklı genin incelendiği olgu-kontrol çalışmasında DRD3'ün bu polimorfizminin DEHB oluşumunda etkisi olmadığını belirtmişlerdir (Payton, 2001). Kirley ve ark.'nın (2002) 4-14 yaş arası 118 İrlandalı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada da bazı dopamin genleri ile anlamlı ilişki bulunsa da, DRD3 ile DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Brookes ve ark.'nın (2006) Avrupa'nın sekiz farklı ülkesinden 5-17 yaş arası 776 bileşik tip DEHB tanılı çocuk üzerinde 51 geni inceledikleri kapsamlı çalışmada DRD3 ile DEHB arasında ilişki bulamamışlardır. Kopeckova ve ark. (2008) Çek Cumhuriyetinde 100 çocuk ile yaptıkları çalışmada dopaminle ilgili beş geni araştırmışlar fakat DRD3 ile DEHB arasında ilişki bulamamışlardır.

Erişkin popülasyonda yapılan çalışmalar çok daha az olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Muglia ve ark.'nın (2002) 39 erişkin DEHB üzerinde yapılan çalışmada da aynı şekilde DRD3'ün bu polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Retz ve ark.'nın (2004) 146 erişkin erkek üzerinde yaptıkları çalışmada DEHB semptomlarından biri olan dürtüsellik ile DRD3 arasında ilişki araştırılmış ve DRD3

rs6280 polimorfizmi ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Heterozigot A1/A2 genotipe sahip erkeklerin homozigot genotipe (A1/A1 veya A2/A2) sahip olanlardan daha dürtüsel oldukları gösterilmiştir (Retz ve ark., 2003).

Çalışmamızda her iki grupta da en sık gözlenen A (Ser) alleli ve AA (Ser/Ser) genotipidir. DRD3'ün bu polimorfizminde hem cinsiyetler açısından hem de alt tipler açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Türkiye'de erişkin DEHB ile DRD3 ilişkisini araştıran tek bir çalışma mevcuttur ve sonuçlar birbirini destekler nitelikte olup anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Sevinç ve ark., 2010). En azından çalıştığımız popülasyonunda DEHB gelişiminde bu polimorfizmin etkili olmadığını söyleyebiliriz. Ayrıca erişkinlerde yapılan çalışmalar da örneklem sayısı da oldukça az olup, yapılan çalışmaların daha geniş örneklemlemlerle tekrar edilmesi gerekebilir.

4.6. DRD4 geni 48-bç VNTR Polimorfizmi

DEHB genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda DRD4 geninin ekson 3'deki 48-bç'lik VNTR polimorfizminde allel sıklığı farklı etnik gruplarda değişiklik göstermektedir. Farklı ülkelerde yürütülen çeşitli çalışmalarda DEHB'li olgularda allel sıklığı değişmekle birlikte en yaygın allellerinin sırasıyla 4T alleli ve 7T alleli olduğu gösterilmiştir (Shaw ve ark., 2007; Sevinç ve ark., 2010).

DEHB'li 50 Türk çocuk üzerinde yapılmış aile-temelli çalışmada 7T polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuş, DEHB'li olgulardan psikostimulan tedaviye olumlu yanıt veren 24 çocukta ise bu ilişki daha da kuvvetli görülmüştür (Tahir ve ark., 2000). Faraone ve ark.'nın (1999) 27 aile-temelli ilişkilendirme çalışmasında DRD4 7T alleli ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Farklı etnik kökenden DEHB'li 166 çocuk ve 282 kontrolle yapılan çalışmada, DRD4 4T en sık gözlenen allel olmakla birlikte iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. 7T alleli ise DEHB grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde daha sık gözlenmiştir (Gornick ve ark., 2007).

6-12 yaş aralığındaki DEHB tanılı çocukların ergenlik döneminde tekrar değerlendirilmesi şeklinde planlanmış 5 yıllık bir izlem çalışmasında 7T alleleline sahip olgularda klinik seyrin daha kötü olduğu ve bu allel ile süregelen DEHB arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Langley ve ark., 2009). DRD4 4T alleli ile DEHB ilişkisini araştıran bazı olgu-kontrol çalışmalarında 4T allelinin DEHB'lilerde kontrollere kıyasla daha az bulunduğu gösterilmiştir, dolayısıyla 4T allelinin DEHB'de koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (Li ve ark., 2006). Başka bir çalışmada 4T/4T homozigot genotipe sahip bireylerin tedaviye de daha iyi yanıt verdikleri bildirilmektedir (McGough ve ark., 2006). Mısır'da son dönemde 50 DEHB'li çocuk üzerinde yapılan çalışmada 4T alleli istatistiksel olarak anlamlı şekilde olgu grubunda daha fazla bulunmuş ve risk alleli olabileceği bildirilmiştir (Elbaz Mohamed ve ark., 2017). İran'da 130 DEHB'li çocukta yapılan çalışmada 4T alleli her iki grupta da en sık rastlanan allel olup olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür (Tabatabaei ve ark., 2017).

Çin popülasyonunda yapılan çalışmalarda DEHB'lilerde 4T alleli ve 4T/4T homozigot genotipinin daha sık görüldüğü, ancak farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (Cheuk ve ark., 2006; Qian ve ark., 2007). Çin'de yapılan başka bir çalışmada DEHB tanılı çocukların hiçbirinde 7T alleli saptanmamış, ama 4T ve 2T allelerinin sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (Qian ve ark., 2004). Araştırmacılar DEHB'de DRD4 geninin bu polimorfizminde genel olarak 4T ve 2T allellerinin Asya ırkında, 7T allelinin ise Kafkas ırkında en sık rastlanan alleller olduğu sonucuna varmıştır (Qian ve ark., 2007).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Çocuklarda yapılan çalışmada 200 olgu ile 100 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış 4T allel frekansları

açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. 4T/4T genotip sıklığı karşılaştırıldığında DEHB- Kombine tipte 4T/4T genotip sıklığı kontrol ve diğer alt tip olgularına kıyasla daha fazla bulunmuştur (Bacanlı, 2011). Sevinç ve arkadaşlarının Türk popülasyonunda 79 erişkin DEHB’de yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında hem olgu hem kontrol grubunda DRD4 geninde en sık rastlanan allelin 4T alleli olduğunu ama iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca 4T/4T genotipine sahip bireylerin tedaviye daha iyi cevap verdiğini bulmuşlardır (Sevinç ve ark, 2010). Çalışmamızda da Türkiye’de yapılan çalışmalarla kısmen benzer sonuçlar elde edilse de farklılıklar vardır. Önceki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da 4T alleli ve 4T/4T genotipi her iki grupta da en yaygın görülen allel ve genotiptir. Fakat 4T alleli olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazladır ($P=0,01$). Bu da diğer sonuçlardan farklı olarak bu allelin DEHB için bir risk alleli olabileceğini düşündürmektedir. Bu polimorfizm ile DEHB ilişkisini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş örneklemlili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

4.7. DBH Geni Intron 5 Polimorfizmi

DBH dopaminin noradrenaline dönüşümünü sağlayan temel enzimdir. Smith ve arkadaşlarının 81 kontrol, 152 hiperaktivite- dürtüselliğin baskın olduğu tip DEHB’si olan çocuklarda yaptıkları çalışmada bozukluğun hiperaktivite kısmı bu gen ile ilişkilendirilmiş, A1 allelinin olgu grubunda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. (Smith ve ark., 2003). Ürdün’de 50 DEHB çocuk üzerinde yapılan olgu-kontrol çalışmasında DBH geninin bu polimorfizmi ile DEHB ilişkisi anlamlı bulunmuştur (Gharaibeh ve ark., 2010). Tong ve ark.’nın 794 Avrupalı (İngiliz, Avusturyalı ve İrlandalı) çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada DEHB ile DBH geni arasında ilişki bulunmamıştır (Tong ve ark., 2015). Kolombiya’da 73 6-15 yaş DEHB’li çocuklarda yapılan çalışmada da bu bozukluk ile DBH arasında ilişki kurulamamıştır (Fonseca ve ark., 2015). Etnik kökeni birbirinden farklı (Avrupalı, Afrikalı, Hindistanlı, Kanadalı) 112 erişkin DEHB tanılı hasta ve 112 sağlıklı kontrollerde yapılan

çalışmada DBH geni ile bu bozukluk arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Inkster ve ark., 2004).

Çalışmamızda her iki grupta da en çok AG genotipi görülürken, en az GG genotipi görülmektedir. DBH'nin bu polimorfizminde hem cinsiyetler açısından hem de alt tipler açısından herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır. DBH geni ile DEHB ilişkisini araştıran çalışmalar çoğunlukla çocuklar üzerinde yapılmış olup erişkin DEHB genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça azdır. DBH'nin bu polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki bulan çalışmalar olsa da, herhangi bir ilişki bulmayan çalışma daha fazladır. Sonuçlarımız özellikle erişkin DEHB ile DBH arasında ilişki bulmayan Inkstar ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumludur. Ayrıca yaptığımız literatür araştırması sonucuna göre DBH'nin bu polimorfizmi ile DEHB ilişkisini Türkiye'de erişkin popülasyonunda araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

4.8. 5HT2A Reseptör Geni A-1438G ve T102C Polimorfizmleri

5HT2A ile DEHB ilişkisini araştıran gen çalışmaları dopamin reseptörlerine göre biraz daha sınırlıdır. Bu genin en sık çalışılan polimorfizmleri; ekson 1'de yer alan T102C (rs6313), promotor bölgede yer alan A-1438G (rs6311) ve ekson 3'te yer alan His452Tyr (rs6314) polimorfizmleridir.

5HT2A geninin T102C ve His452Tyr polimorfizmleri ile DEHB ilişkisini araştıran ilk çalışma O'Neill ve ark.'nın (1995), 143 çocuk üzerinde yaptıkları aile temelli çalışmadır. Bu çalışmanın sonucuna göre His452Tyr ile DEHB arasında ilişki bulunurken, T102C ile ilişki bulunamamıştır. 243 Brezilyalı DEHB'li çocuk üzerinde yapılan aile-temelli çalışmada A-1438G polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır (Guimaraes ve ark., 2007). Koreli 189 DEHB'li çocuk ile 150 sağlıklı kontrol bireylerde yaptıkları çalışmada T102C polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş; CC ve CT genotipinin olgu grubunda anlamlı

bir şekilde daha fazla olduğunu ve C allelinin bu bozukluk için risk alleli olduğunu bildirmişlerdir. Bu anlamlı farkın kombine tip DEHB olgularda daha belirgin olduğunu da eklemişlerdir (Cho ve ark., 2012).

Kanada’da 143 (112 erkek, 31 kız) DEHB tanılı çocuk üzerinde yapılan çalışmada DEHB ile T102C polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmazken, His452Tyr polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Quist ve ark., 2000). DEHB ve mevsimsel affektif bozukluğu olan 66 kadın üzerinde yapılan çalışmada en çok heterozigot (TC) genotipinin görüldüğü ve WURS-25 skoru yüksek olanlarda homozigot (CC) genotipinin görüldüğü sonuçta DEHB için C allelinin risk alleli olduğunu gösterilmiştir (Levitan ve ark., 2002). 203 erişkin DEHB ile Almanya’da yapılan çalışmada T102C polimorfizminde C allelinin DEHB için risk alleli olduğunu belirtilmiş ama bunu sadece hiperaktivite-dürtüselliğin baskın olduğu tipte gözlemlemişlerdir (Reuter ve ark., 2006). Türkiye popülasyonunda 228 erişkin DEHB ve 109 sağlıklı kontrollerle 5HT2A geninin A-1438G polimorfizmi ile ilişkisini araştıran çalışmada bu polimorfizm ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Pazvantoğlu ve ark., 2015).

Çalışmamızda A-1438G polimorfizminde her iki grupta da en sık görülen genotip AG genotipidir. T102C polimorfizminde ise en sık rastlanan genotip TC genotipidir. 5HT2A’nın bu iki polimorfizminde de hem cinsiyetler açısından hem de alt tipler açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları Türkiye’deki erişkin popülasyonda Pazvantoğlu ve ark.’nın yaptıkları çalışma ile uyumludur ve 5HT2A ile DEHB arasında bu polimorfizmle ilgili pozitif bir sonuç bulunmamıştır. 5HT2A’nın her iki polimorfizminin en azından Türkiye’deki erişkin popülasyonunda DEHB için bir risk olabileceği tartışmalıdır.

4.9. MAOA 30-bç VNTR Polimorfizmi

MAOA enzimi santral sinir sisteminde noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerini düzenleyen enzimdir. MAOA geninin DEHB ile ilişkisi diğer genlere göre kısmen dolaylıdır. Son dönemde 120 DEHB ve 322 kontrol Koreli çocuk üzerinde yapılan çalışmada 4,5T allelinin sadece kombine tip DEHB'li kızlarda bu bozukluk için risk alleli olduğu bulunmuş başka anlamlı fark gösterilmemiştir (Hwang ve ark., 2018). Daha önce yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. 120 DEHB ve 160 kontrol Saudi çocukla yapılan çalışmada 3T allelinin her iki grupta da en sık görülen allel olduğu, 3T/2T genotipinin olgu grubunda, 3T/3T genotipinde kontrol grubunda en çok gözlenen genotipler oldukları bulunmuştur. Alleller arasında istatistiksel bir fark olmasa da, 3T/4T ve 3T/2T genotipleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde olgu grubunda fazla bulunmuştur (El-Tarras ve ark., 2012). 171 (153'ü erkek) çocuk üzerinde yapılan aile-temelli başka bir çalışmada DEHB ile MAOA VNTR polimorfizmi arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Lawson ve ark., 2003). Çin'li 171 DEHB erkek çocuk üzerinde yapılan çalışmada en sık 3T (%69) ve 4T (%30) allelleri görülmüş fakat sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtilmiştir (Qian ve ark., 2009). Taiwan'da yapılan 212 (%89'u erkek) DEHB'li çocuklu aile çalışmasında %98 gibi büyük bir oranda 3T ve 4T allellerinin görüldüğü fakat hastalığın geçişi ile bu polimorfizm arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (Xu ve ark., 2007).

Çalışmamızda her iki grupta da 4T alleli en sık görülen allel, 4T/4T en sık görülen genotip olmakla birlikte DEHB grubunda daha çok yoğunlaşmıştır. Ayrıca 2T sadece olgu grubunda gözlenirken (n:2), kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir. En fazla tekrar içeren 5T alleli ise olgu grubunda üç kişide görülürken, kontrol grubunda sadece bir kişide görülmüştür. Literatür araştırmamızda Türkiye'de erişkin DEHB'de MAOA'nın promotor bölgesindeki bu VNTR ile ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız Türkiye'de yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Sonuçlarımıza göre en azından Afyonkarahisar popülasyonunda erişkinlerde

MAOA'nun bu polimorfizminin DEHB'ye yatkınlık yaptığına ve DEHB ile ilişkili olduğuna dair bir veri elde edilememiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde DEHB'de hangi genin hangi durumda ve ne oranda etkili olduğu ve bu genler arasında nasıl bir etkileşim olduğu net değildir. Aslında üzerinde durulması gereken diğer bir etmen çevresel etkenlerin genetik riskleri nasıl etkilediğidir. Çalışmalarda çoğunlukla genetik riski taşıyan hastalara odaklanmış olup, bir ailenin, hastalığa yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde bulunan, hastalık genleri ile ilişkili özellikler araştırılmamıştır. DEHB'deki oligojenik genetik model, etnik farklılıklar, çevresel etkenler, alt tiplerin ve eştanıların varlığı; genetik farklılıklar, genetik çalışmalardaki farklı sonuçların nedenleridir.

Sonuç olarak bu hastalığın oluşmasında genetik polimorfizm tek başına yeterli değildir ve bu yüzden her zaman pozitif bir ilişki tespit edilemeyebilir. Erişkin DEHB ile gen polimorfizmi arasında ilişki varsa bu polimorfik genetik yapının DEHB oluşum sürecine nasıl ve ne oranda etkisinin olduğunu ortaya koyabilmek için ileride yapılacak genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha ileri çalışmalarda ise hem Türkiye'de hem diğer toplumlarda erişkin DEHB'nin belirtileri, seyiri ve tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi irdeleyen daha fazla örneklemli aday gen çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki DEHB, DEHB alt tipleri ve kontrol gruplarımızın karşılaştırılması sonucunda şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1- DEHB alt tipleri arasında her iki cinsiyette de en sık görülen tip DEHB-bileşik tip olup literatür ile örtüşmektedir.

2- DEHB grubunda cinsiyet dağılımı literatürde bildirilen oranlara benzerdir

3- Cinsiyete göre alt tiplerin sıklığına bakıldığında; dikkat eksikliğinin baskın olduğu tipte kadın sayısı erkeklerden daha fazla olup, diğer alt tiplerde erkek sayısı daha fazladır.

4- DAT1 geni 3'UTR 40-bç VNTR polimorfizminde 10T/10T genotip frekansı DEHB grubunda daha fazla olup, gruplar arasında istatistiksel olarak marjinal bir fark olduğu görülmektedir ($P=0,058$).

5- DRD2 geni *TaqI* A polimorfizminde her iki grupta da C alleli en sık rastlanan allel olup, CC genotipi hem DEHB hem olgu grubunda en sık görülen genotiptir.

6- DRD3 geni Ser9Gly polimorfizminde her iki grupta da en sık gözlenen A alleli ve AA genotipidir.

7- DRD4 geni ekson 3 48-bç VNTR polimorfizminde her iki grupta da en sık gözlenen 4T alleli ve 4T/4T genotipidir. 4T allelinin kontrol grubunda kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde DEHB grubunda fazla olması bu allelin risk alleli olabileceğini düşündürmektedir ($p=0,01$).

8- DBH geni intron 5 her iki grupta da en çok AG genotipi görülürken, en az GG genotipi görülmektedir.

9- 5HT2A'nın A-1438G polimorfizminde her iki grupta da en sık görülen genotip AG genotipidir. T102C polimorfizminde ise en sık rastlanan genotip TC genotipidir.

10- MAOA geninin promotor 40-bç polimorfizminde her iki grupta da 4T alleli en sık görülen alleldir.

11- Sonuçta çalıştığımız sekiz gen varyantının bir tanesinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki (DRD4), bir tane varyantta marjinal bir ilişki bulunurken (DAT1) altı varyantta her iki grup arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Bu tür vaka kontrol araştırmalarında seçilen vaka ve kontrol grupları tüm evreni temsil etmedikleri için sonuçlar topluma genellenemezler ve araştırılan konu hakkında kabaca bir fikir vermektedirler. Hem topluma dayalı veya çok merkezli örneklem sayısı fazla çalışmaların yapılması hem de benzer bulguların gelecek çalışmalarda tekrarlanması gerekmektedir. En önemli kısıtlılığımız ise deney aşamasında bazı kesim enzimlerinin az olmasından ve deney aşamasının sonlarına doğru DNA'ların bazılarının kalitesinin düşmesinden kaynaklı bazı olgu ve kontrollerin genotiplemesi yapılamamıştır.

Çalışmamızın güçlü yanları ise bazı polimorfizmler (DBH, DRD2 ve MAOA) Türkiye erişkin DEHB popülasyonunda ilk kez çalışılmıştır. Erişkin DEHB örneklemlenmesi zor bir hastalık olmasından dolayı DEHB genetiği ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. En azından bu hastalık grubu için olgu sayısının yeterli olduğu düşünülmektedir.

ÖZET

Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğuna Yatkınlık Yapan Gen Varyantlarının Araştırılması

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) dikkatin kolay dağılması, dikkatin sürdürülmesinde güçlük, dürtüsellik, hiperaktivite, öfke patlamaları, duyguların kontrol edilmesinde güçlük ile kendini gösteren nöro-gelişimsel bir bozukluktur. DEHB hem genetik hem çevresel etkilerin birlikte rol aldığı multifaktöryel olarak kalıtılan hastalıklardan biridir. Bu çalışmada DEHB oluşumuna yatkınlıkta rol oynadığı varsayıldığından DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A ve MAOA genlerindeki çeşitli polimorfizmlerin erişkin DEHB gelişimine etkisi, DEHB ve DEHB alt tipleri arasındaki ilişkilerin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya 128 DEHB ve 100 sağlıklı kontrol erişkin birey alındı. Psikiyatrik değerlendirmeleri yapılan tüm bireylerden 2ml kan alındı. DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A ve MAOA genlerindeki farklı polimorfizmler için genotipleme çalışması PCR/PCR-RFLP tekniği ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS.20 programı kullanılarak yapıldı. Genotip ve allel frekansları P-değerleri χ^2 (2 df) ile hesaplanmıştır.

Sekiz gen varyantı ile DEHB alt tipleri arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edilerek olgu ve kontroller arasında fark olup olmadığına bakıldı. Sonuç olarak, DEHB olgular ile kontroller arasında bu yedi polimorfizmin genotip dağılımları ile allel frekansları bakımından bir fark gözlemlenmedi. Sadece DRD4 geninin VNTR polimorfizminde her iki grupta da en sık gözlenen 4T alleli ve 4T/4T genotipidir. 4T alleli istatistiksel olarak anlamlı şekilde DEHB grubunda daha fazladır ($p=0,01$). Bu da bu allelin çalışılan popülasyonda risk alleli olabileceğini düşündürmektedir.

Sadece DRD4 VNTR polimorfizmi ile erişkin DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalıştığımız polimorfizmlerin DEHB gelişimindeki rolünü netleştirmek için daha büyük örneklemli birçok aday gen ve polimorfizmlerin birlikte değerlendirildiği yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: DAT1, DBH, DEHB, DRD2-3-4, Genetik, MAOA, 5HT2A

SUMMARY

Investigation of Gene Variants Predisposing to ADHD in Adults

Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neuro-developmental disorder characterized by easy distraction, difficulty in maintaining attention, impulsivity, hyperactivity, outbursts of anger, and difficulty in controlling emotions. ADHD is considered to be inherited as a multifactorial inheritance mode in which both genetic and environmental factors play a role in its development. In this study, it was aimed to investigate the association/s between DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, HTR2A, and MAOA gene variants and adult ADHD as well as ADHD subtypes.

A total of 128 ADHD cases and 100 non-ADHD healthy controls were included in this study. 2ml blood samples were taken from all individuals who were evaluated for psychiatric evaluation. The genotypes for the DAT1, DRD2, DRD3, DRD4, DBH, 5HT2A and MAOA variants were obtained using PCR/PCR-RFLP technique. Statistical analyses were carried out using SPSS program version 20. Genotype and allele frequency P-values were calculated by χ^2 (2 df).

To determine any association/s between the eight gene variants and ADHD and the subtypes, statistical analyses were carried out. As a result, no statistical differences were found between the genotype and allele frequencies in ADHD cases versus non-ADHD controls cases and controls for seven gene variants studied as well as in terms of subtypes. Only, 4R allele and 4R/4R genotype of VNTR polymorphism in the DRD4 gene were observed to be the most frequent one in both case and control groups. 4R allele was found to be statistically significant in ADHD group than the ones in control group ($p=0,01$). This suggests that 4R allele might be a risk factor for ADHD in the population studied.

In conclusion, a statistically significant association was found only between DRD4 VNTR polymorphism and adult ADHD. However, to confirm that these gene variants contribute to ADHD and ADHD-subtypes, further studies with both higher population sizes and many candidate genes are needed to be investigated simultaneously.

Key Words: ADHD, DAT1, DBH, DRD2-3-4, Genetics, MAOA, 5HT2A.

KAYNAKLAR

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). (2007). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR), 2000. Koroğlu E, (Çeviri Ed.), 4. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, sy. 116-123.
- ADLER, L., COHEN, J. (2004). Diagnosis and evaluation of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* **27**: 187-201.
- AKGÜN, GM., TUFAN, AE., YURTERİ, N., ERDOĞAN, A. (2011). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry.* **3**: 15-48.
- AKUTAGAVA-MARTINS, GC., SALATINO-OLIVEIRA, A., KIELING, C., GENRO, JP., POLANCZYK, GV., ANSELM, L. (2016). COMT and DAT1 genes are associated with hyperactivity and inattention traits in the 1993 Pelotas Birth Cohort: evidence of sex-specific combined effect. *J Psychiatry Neurosci.* **41**: 6.
- ANGOLD, A., ERKANLI, A., EGGER, HL., COSTELLO, EJ. (2000). Stimulant treatment for children: a community perspective. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* **39**: 975-984.
- ARAS, Ş., ÜNLÜ, G., TAŞ, F. (2007). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisine Başvuran Hastalarda Belirtiler, Tanılar ve Tanıya Yönelik İncelemeler. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* **10**: 28-37.
- ARNOLD, LE., JENSEN, PS. (1995). Attention-Deficit Disorder. In: HI Kaplan, BJ Sadock, (Editors). *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 6th Ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 2295-2310 pp.
- ARNSTEN, AFT., BERRIDGE, CW., MCCracken, JT. (2009). The neurobiological basis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Focus.* **16**: 47-54.
- AYDIN, H., DİLER, RS., YURDAGÜL, E., UĞUZ, G., GEYDAOĞLU, G. (2006). DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* **9**: 70-74.
- AZEREDO, LA., ROVARIS, DL., MOTA, NR. (2014). Further evidence for the association between a polymorphism in the promoter region of SLC6A3/DAT1 and ADHD: findings from a sample of adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **264**: 401-408.
- BACANLI, A. (2011). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile dopamin reseptör 4 ve dopamin taşıyıcı gen polimorfizmlerinin ilişkisi (Uzmanlık tezi). Ege Üniversitesi, İzmir.
- BALLON, N., LEROY, S., ROY, C., BOURDEL, MC., OLIE, JP., CHARLES-NICOLAS, A., KREBS, MO., POIRIER, MF. (2007) Polymorphisms TaqI A of the DRD2, Ball of the DRD3, Exon III Repeat of the DRD4, and 30UTR VNTR of the DAT: Association With Childhood ADHD in Male African-Caribbean Cocaine Dependents? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* **144**: 1034-1041.
- BANERJEE, TD., MIDDLETON, F., FARAONE, SV. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica.* **96**: 1269-1274.
- BANASCHESKI, T., BECKER, K., SCHERAG, S., FRANKE, B., COGHILL, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* **19**: 237-257.
- BARKLEY, RA. (1998). ADHD Long Term Course, Adult Outcome and Comorbid Disorders. In: 110. Diagnosis and Treatment of ADHD NIH Consensus Development Conference Statement, Maryland, USA, 1-37 pp.
- BARKLEY, RA. (2002). Psychosocial Treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *J Clin Psychiatry.* **63**: 36-43.
- BARKLEY, RA. (2006). The Nature of ADHD. in: Barkley, RA. (Editor). *A Handbook for Diagnosis and Treatment*, 3rd Ed., Guilford Publications. 1-75 pp.
- BARKLEY, RA., FISCHER, M., EDELBROCK, CS. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: An 8- year prospective follow up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* **29**: 546-557.
- BARKLEY, RA., FISCHER, M., SMALLISH, L., FLETCHER, K. (2002). The persistence of attention deficit hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology.* **111**: 279-289.

- BARKLEY, RA., MURPHY, KR., FISCHER, M. (2008). Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: What the Science Says. 1st Ed. New York, The Guilford Press.
- BARR, CL., WIGG, KG., WU, J., ZAI, C., BLOOM, S., TANNOCK, R., ROBERTS, W. (2000). Linkage Study of Two Polymorphisms at the Dopamine D3 Receptor Gene and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. **96**: 114–117.
- BARRETT, K., BARMAN, S., BOITANO, S., BROOKS, H. (2011). (Çeviri Editörü, Hakkı Gökbel) 23. Baskı, Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- BAUMGARTEL, A., WOLRAICH, ML., DIETRICH, M. (1995). Comparison of Diagnostic Criteria of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Child Adolesc Psychiatry*. **34**: 629–638
- BEKAROĞLU, M., ASLAN, Y., GEDİK, Y., DEĞER, O., MOCAN, H., ERDURAN, E. (1996). Relationships between serum free fatty acids and zinc and attention deficit hyperactivity disorders: A research note. *J Child Psychol Psychiatry*. **37**: 225-227.
- BIEDERMAN, J. (2005). Attention deficit hyperactivity disorder: a selective overview. *Biologic Psychiatry*. **57**: 1215-1220.
- BIEDERMAN, J., FARAONE, SV. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. **366**: 2237-2248.
- BIEDERMAN, J., FARAONE, SV., MICK, E., SPENCER, T., WILENS, T., KIELY, K., GUTE, J., ABLON, JS., REED, E., WARBURTON, R. (1995). High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry*. **152**: 431-435.
- BIEDERMAN, J., FARAONE, S., MILBERGER, S. (1996). A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry*. **53**: 437-446.
- BIEDERMAN, J., FARAONE, SV., MONUTEAUX, MC., BOBER, M., CADOGAN, E. (2004). Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*. **55**: 692-700.
- BOBB, AJ., CASTELLANOS, FX., ADDINGTON, AM., RAPOPORT, JL. (2006). Molecular genetic studies of ADHD:1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. **141**:551-565.
- BORIS, M., MANDEL, FS. (1994). Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy*. **72**: 462-468.
- BROOKES, K., XU, X., CHEN, W., ZHOU, K., NEALE, B., LOWE, N., ANEY, R. (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry*. **11**: 934-953.
- BROPHY, MH. (1985). Zinc and childhood hyperactivity. *Biol Psychiatry*. **21**: 704-705.
- BYMASTER, FP., KATNER, JS., NELSON, DL., HEMRICK-LUECKE, SK., THRELKELD, PG. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. **27**: 699–711.
- CABRAL, P. (2006). Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol*. **10**: 66–77.
- CANTWELL, DP. (1996). Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. **35**: 978-987.
- CARRASCO, X., ROTHHAMMER, P., MORAGA, M., HENRÍQUEZ, H., CHAKRABORTY, R., ABOITIZ, F., ROTHHAMMER, F. (2006). Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am. J. Med. Genet*. **141**: 51-54.
- CASTELLANOS, FX. (1997). Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr*. **36**: 381-393.
- CASTELLANOS, FX., GIEDD, JN., MARSH, WL. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. **53**: 607-616.
- CASTELLANOS, FX., LEE, PP., SHARP, W., JEFFRIES, NO., GREENSTEIN, DK., CLASEN, LS. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. **288**: 1740-1748.
- CASTELLANOS, FX., SONUGA-BARKE, E., MILHAM, M., TANNOCK, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Science*. **10**: 117-123.
- CHEUK, DK., LI, SY., WONG, V. (2006). Exon 3 polymorphisms of dopamine D4 receptor (DRD4) gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. **141**: 907-911.

- CHERKASOVA, MV., HECHTMAN, L. (2009). Neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can J Psychiatry*. **54**: 651-664.
- CHO, SC., SON, JW., KİM, BN., KİM, JW., YOO, HJ., HWANG, JW., CHO, DY., CHUNG, US., PARK, TW. (2012). Serotonin 2A Receptor Gene Polymorphism in Korean Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Korean Neuropsychiatric Association*. **9**: 269-277.
- COGHILL, D., BANASCHEWSKI, T. (2009). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev. Neurother*. **9**: 1547-1565.
- COMINGS, DE., COMINGS, BE., MUHLEMAN, D., DIETZ, G., SHAHBAHRAMI, B., TAST, D. et al. (1991). The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*. **266**: 1793-1800.
- COMINGS, DE., GADE-ANDAVOLU, R., GONZALEZ, N., WU, S., MUHLEMAN, D. (2000). Comparison of the role of dopamine, serotonin and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin. Genet*. **57**: 178-196.
- CONTINI, V., VICTOR, MM., MARQUES, FZC. (2010). Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *J Neural Transm*. **117**: 269.
- COOK, EH., STEIN, MA., KRASOWSKI, MD., COX, NJ., OLKON, DM., KIEFFER, JE. (1995). Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*. **56**: 993-998.
- CURRAN, S., MILL, J., TAHIR, E., KENT, L., RICHARDS, S., GOULD, A., HUCKETT, L., SHARP, J., BATTEN, C., FERNANDO, S., OZBAY, F., YAZGAN, Y., SIMONOV, E., THOMPSON, M., TAYLOR, E., ASHERSON, P. (2001). Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*. **6**: 425-428.
- CURRAN, S., TAYLOR, EA. (2000). Attention deficit hyperactivity disorder: biological causes and treatment. Review. *Current Opinion in Neurology*. **13**: 397-402.
- DALY, G., HAWI, Z., FITZGERALD, M., GILL, M. (1999). Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry*. **4**: 192-196.
- DEPUE, B.E., BURGESS, G.C., WILLCUTT, E.G., BIDWELL, L.C., RUZIC, L., BANICH, M.T. (2010). Symptom-correlated brain regions in young adults with combined-type ADHD: their organization, variability, and relation to behavioral performance. *Psychiatry Res*. **182**: 96-102.
- DEWEY, D., KAPLAN, BJ., CRAWFORD, SG. (2002). Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning and psychosocial adjustment. *Hum Mov Sci*. **21**: 905-918.
- DIAZ, J., PILON, C., LE, FOLL., B., GROS, C., TRILLER, A., SCHWARTZ, J., SOKOLOFF, P. (2000). Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*. **20**: 8677-8684.
- DIMAIO, S., GRIZENKO, N., JOOBER, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J. Psychiat. Neurosci*. **28**: 27-38.
- DOYLE, BB. (2006). Diagnosing ADHD in Adults. In *Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 1st Ed. American Psychiatric Publishing.
- DOUCETTE-STAMM, LA., BLAKELY, DJ., TIAN, J., MOCKUS, S., MAO, JI. (1995). Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genetic Epidemiology*. **12**: 303-308.
- ELBAZ-MOHAMED, F., KAMAL, TM., ZAHRA, SS., HAKİEM KHAFAGY, MA., YOUSSEF, AM. (2017). Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphism in a Sample of Egyptian Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Child Neurology*. **32**: 188-193.
- EL-MARROUN, H., ZEEGERS, M., STEEGERS, EA., VAN DER ENDE, J., SCHENK, JJ., HOFMAN, A., JADDOE, VW., VERHULST, FC., TIEMER, H. (2012). Post term birth and the risk of behavioural and emotional problems in early childhood. *Int J Epidemiol*. **41**: 773-781.
- EL-TARRAS, AE., ALSULAIMANI, AA., AWAD, NS., MITWALY, N., SAID, MM., SABR, AM. (2012). Association study between the dopamine-related candidate gene polymorphisms and ADHD among Saudi Arabia population via PCR technique. *Mol Biol Rep*. **39**: 11081-11086.
- EPPRIGHT, TD., SANFACON, JA., HORWITZ, EA. (1996). Attention deficit hyperactivity disorder, infantile autism and elevated blood lead. *Mo Med*. **93**: 136-138.
- ERCAN, ES. (2008). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İstanbul: Doğan Egmont Yayıncılık veYapımcılık Tic AŞ. Sy. 11-242.

- ERCAN, ES., KANDULU, R., USLU, E., ARDIC, UA., YAZICI, KU., BASAY, BK., AYDIN, C., ROHDE, RA. (2013). Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. **7**: 30.
- ERŞAN, EE., DOĞAN, O., DOĞAN, S., SÜMER, H. (2004). The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. **13**: 354-361.
- ESPOSITO-SMYTHERS, C., SPIRITO, A., RIZZO, C., MCGEARY, JE., KNOPIK, VS. (2009). Associations of the DRD2 TaqIA Polymorphism with Impulsivity and Substance Use: Preliminary Results from a Clinical Sample of Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*. **93**: 306-312.
- FARAONE, SV. (2000). Genetics of childhood disorders: XX. ADHD, Part:4 Is ADHD genetically heterogenous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **39**: 1455-1457.
- FARAONE, SV., BIEDERMAN, J. (1994). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. **3**: 285-299.
- FARAONE, S., BIEDERMAN, J. (1998). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. **44**: 951-958.
- FARAONE, SV., BIEDERMAN, J., CHEN, WJ., KRIFCHER, B., KEENAN, K., MOORE, C. (1992) Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Gen*. **2**: 257-275.
- FARAONE, SV., BIEDERMAN, J., WEIFFENBACH, B., KEITH, T., CHU MP., WEAVER, A. (1999). Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactive,ity disorder. *Am J Psychiatry*. **156**: 768-770.
- FARAONE, SV., DOYLE, AE. (2001). The nature and heritability of attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. **10**: 299- 316.
- FARAONE, SV., PERLIS, RH., DOYLE, AE., SMOLLER, JW., GORALNICK, J., HOLMGREN, MA. (2005). Molecular genetics of attention deficit hypeactivity disorder. *Biol Psychiatry*. **57**: 1313-1323.
- FARAONE, SV., SERGEANT, J., GILLBERG, C., BIEDERMAN, J. (2003). The worlwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. **2**: 104-113.
- FAYYAD, J., GRAFF, R.D.E, KESSLER, R., ALONSO, J., ANGERMEYER, M., DEMYTTENAERE, K. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adultattention-deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry*. **190**: 402-409.
- FILIPEK, PA., SEMRUD-CLIKEMAN, M., STEINGARD, RJ. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*. **48**: 589-601.
- FIRESTONE, P., PRABHU, AN. (1983). Minor physical anomalies and obstetrical complications: their relationship to hyperactive, psychoneurotic, and normal children and their families. *J Abnorm Child Psychol*. **11**: 207-216.
- FISHER, SE., FRANCK, C., MCCracken, JT., MCGOUGH, JJ., MARLOW, AJ., MACPHIE, IL. (2002). A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*. **70**: 1183-1196.
- FONSECA, DJ., MATEUS, HE., GÁLVEZ, JM., FORERO, DA., GUTIERREZ, CT., MEERBEKE, AV. (2015). Lack of association of polymorphisms in six candidate genes in colombian adhd patients. *Annals of Neurosciences*. **22**: 4.
- FRANKE B., VASQUEZ, AA., JOHANSSON, S., HOOGMAN, M., PHILIP ASHERSON, P., FARAONE, SV., BUITELAAR, JK., HAAVIK, J., CORMAND, B., QUIROGA, JAR., REIF, A. (2010). Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*. **35**: 656-664.
- GENRO, JP., ZENI, C., POLANCZYK, GV., ROMAN, T., ROHDE, LA., HUTZ, MH. (2007). A promoter polymorphism (-839 C > T) at the dopamine transporter gene is associated with attention deficit/hyperactivity disorder in Brazilian children. *Am. J. Med. Genet*. **144**: 215-219.
- GIEDD, JN., CASTELLANOS, FX., CASEY, BJ. (1994). Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. **151**: 665-669.
- GHARAIBEH, MY., BATAYNEH, S., KHABOUR, OF., DAOUD, A. (2010). Association between polymorphisms of the DBH and DAT1 genes and attention deficit hyperactivity disorder in children from Jordan. *Experimental And Therapeutic Medicine*. **1**: 701-705.
- GIZER, IR., FICKS C., WALDMAN, ID. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. **126**: 51-90.
- GOLDMAN, L., GENEL, M., BEZMAN, RJ., SLANETZ, PJ. (1998). Diagnosis and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Am Med Assoc*. **279**: 1100-1107.

- GORNICK, MC., ADDINGTON, A., SHAW, P., BOBB, AJ., SHARP, W., GREENSTEIN, D., AREPALLI, S. (2007). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with Children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* **144**: 379-382.
- GRAETZ, BW., SAWYER, MG., BAGHURST, P. (2005). Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* **44**: 159-168.
- GRANDY, DK., ZHANG, Y., CIVELLI, O. (1993). PCR Detection of the TaqA RFLP at the DRD2 Locus. *Human Molecular Genetics.* **2**:12.
- GREENHILL, LL., PLISZKA, S., DULCAN, MK., BERNET, W., ARNOLD, V., BEITCHMAN, J. (2001). Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* **40**: 1352-1355.
- GUIMARAES, APM., ZENI, C., POLANCZYK, GV., GENRO, JP., ROMAN, T., ROHDE, LA., HUTZ, MH. (2007). Serotonin Genes and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in a Brazilian Sample: Preferential Transmission of the HTR2A 452His Allele to Affected Boys. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics).* **144**: 69-73.
- GÜLER, AS., SCAHILL, L., JEON, S., TASKIN, B., DEDEOGLU, C., UNAL, S., YAZGAN, Y. (2014). Use of Multiple Informants to Identify Children at High Risk for ADHD in Turkish School-Age Children. *J Atten Disord.* **21**: 764-775.
- GÜÇLÜ, O., ERKIRAN, M. (2004). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yüküklük. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* **7**: 32-41.
- GÜNEY, E., CEYLAN, MF., İŞERİ, E. (2011). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* **3**: 664-682.
- HALPERIN, JM., NEWCORN, JH., SCHWARTZ, ST., SHARMA, V., SIEVER, LJ., KODA, VH. (1997). Age related changes in the association between serotonin function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry.* **41**: 682-689.
- Hardy-Weinberg Equilibrium
<https://www.google.com/search?q=hardy+weinberg+dr+petrek&oq=hardy+weinberg+dr+petrek&aqs=chrome..69i57.16936j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- HARTOCOLLIS, P. (1968). The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. *Bull Menninger Clin.* **32**: 102-114.
- HASLER, R., SALZMANN, A., BOLZAN, T. (2015). DAT1 and DRD4 genes involved in key dimensions of adult ADHD. *Neurol Sci.* **36**: 861.
- HAWI, Z., LOWE, N., KIRLEY, A., GRUENHAGE, F., NOTHEN, M., GREENWOOD, T., KELSOE, J., FITZGERALD, M., GILL, M. (2003). Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Molecular Psychiatry.* **8**: 299-308.
- HECHTMAN, L. (2005). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2679-2692 pp.
- HECHTMAN, L. (2009). ADHD in Adults. Brown TE. ADHD comorbidities: Handbook For ADHD Complications In Children And Adults. London: American Psychiatric Publishing Inc, 81-92 pp.
- HECHTMAN, L., MCGOUGH, JJ. (2007). Dikkat Eksikliği Bozuklukları. In: Kaplan & Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev: Öner Ö, Aysev A.). Aydın H., Bozkurt A. (Editörler), 8. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, sy. 3183-3205.
- HONG, JH., HWANG, IV., LIM, MH., KWON, JH., JIN, JH. (2018). Genetic associations between ADHD and dopaminergic genes (DAT1 and DRD4) VNTRs in Korean children. *Genes & Genomics.* **40**: 1309-1317.
- HUANG, SY., CHEN, HK., MA, KH., SHY, MJ., CHEN, JH., LIN, WC., LU, RB. (2010). Association of promoter variants of human dopamine transporter gene with schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia Research.* **116**: 68-74.
- HUANG, YS., LIN, SK., WU, YY., CHAO, CC., CHEN, CK. (2003). A Family-Based Association Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Dopamine D2 Receptor TaqI A Alleles. *Chang Gung Med J.* **26**: 897-903.
- HWANG, IW., LIM, MH., KWON, HJ., JIN, HJ. (2018). Association of Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene uVNTR and rs6323 Polymorphisms with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Korean Children. *Medicina.* **54**: 32.
- İŞİK, E., TANER, YI. (2009). Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Türkiye Klinikleri Yayın.* **19**: 11-20.
- INKSTER, B., MUGLIA, P., JAINB, U., KENNEDY, JL. (2004). Linkage disequilibrium analysis of the dopamine beta-hydroxylase gene in persistent attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics.* **14**: 117-120.

- JUREWICZ, I., OWEN, R.J., O'DONOVAN, M.C., OWEN, M.J. (2001). Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* **11**: 395-398.
- KELLAND, M.D., CHIODO, L.A. (1996). Serotonergic Modulation Of Midbrain Dopamine Systems. In *The Modulation of Dopaminergic Neurotransmission by Other Neurotransmitters* (Editor) CR Ashby Jr, Florida, CRC Press, 87-112 pp.
- KESSLER, R.C., ADLER, L., BARKLEY, R., BIEDERMAN, J., CONNERS, K., DEMLER, O. (2006). The Prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* **163**: 716-723.
- KIM, J.W., KIM, B.N., CHO, S.C. (2006). The dopamine transporter gene and the impulsivity phenotype in attention deficit hyperactivity disorder: a case-control association study in a Korean sample. *Journal of Psychiatric Research.* **40**: 730-737.
- KOJIMA, H., OHMORI, O., SHINKAI, T., TERAOKA, T., SUZUKI T. (1999). Dopamine D1 receptor gene polymorphism and schizophrenia in Japan. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics).* **88**: 116-119.
- KOOIJ, S.J., BOONSTRA, A.M., VERMEULEN, S.H., HEISTER, A.G., BURGER, H., BUITELAAR, J.K., FRANKE, B. (2008). Response to Methylphenidate in Adults With ADHD is Associated With a Polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics).* **147**: 201-208.
- KOPECKOVA, M., PACLT, I., PETRASEK, J., PACLTOVA, D., MALIKOVA, M., ZAGATOVA, V. (2008). Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. *Neuro Endocrinol Lett.* **29**: 246-251.
- KOVACS, M., PAULAUSSKAS, S., GATSONIS, C., RICHARDS, C. (1988). Depressive disorders in childhood, III : A longitudinal study of comorbidity with and risk for conduct disorders. *J Affect Disord.* **15**: 205-217.
- KOZIELEC, T., STAROBRAT, H.B., KOTKOWIAK, L. (1994). Deficiency of certain trace elements in children with hyperactivity. *Psychiatry pol.* **28**: 345-353.
- KUSTANOVICH, V., ISHII, J., CRAWFORD, L., YANG, M., MCGOUGH, J.J., MCCracken, J.T. (2004). Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Molecular Psychiatry.* **9**: 711-717.
- LANGLEY, K., FOWLER, T.A., GRADY, D.L., MOYZIS, R.K., HOLMANS, P.A., VANDEN-BREE, M.B.M. (2009). Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* **18**: 26-32.
- LANGLEY, K., RICE, F., VAN, BREE. (2005). Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr.* **57**: 359-371.
- LANGLEBEN, D.D., AUSTIN, G., KRIKORIAN, G., RIDLEHUBER, H.W., GORIS, M.L., STRAUSS, H.W. (2001). Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun.* **22**: 1333-1340.
- LAURENCE, L., GREENHILL, M. (1990). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder In Children. In: Garfinkel B D, Carlson G A, Weller EB, (Editors). *Psychiatric Disorders in Children and Adolescent*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 183-193 pp.
- LAWSON, D.C., TURIC, D., LANGLEY, K., PAY, H.M., GOVAN, C.F., NORTON, N. (2003). Association Analysis of Monoamine Oxidase A and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics).* **116**: 84-89.
- LEIGHTON, P.W., COUTEUR, D.G., PANG, C.C., MCCANN, S.J., CHAN, D., LAW, L.K., KAY, R., POND, S.M., WOO, J. (1997). The dopamine transporter gene and Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurology.* **49**: 1577-1579.
- LERER, B., SEGMAN, R.H., FANGERAU, H., DALY, A.K., BASILE, V.S. (2002). Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology.* **27**: 34-39.
- LEVITAN, R.D., MASELLIS, M., BASILE, V.S., LAM, R.W., JAIN, U., KAPLAN, A.S. (2002). Polymorphism of the serotonin-2A receptor gene (HTR2A) associated with childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adult women with seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders.* **71**: 229-233.
- LEVY, F., BARR, C., SUNOHARA, G. (1998). Directions of aetiological research on attention deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* **32**: 97-103.
- LI, D., SHAM, P.C., OWEN, M.J., HE, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics.* **15**: 2276-2284.

- LI, J., WANG, Y., ZHOU, R., WANG, B., ZHANG, H., YANG, L., FARAONE, SV. (2006). Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with serotonin 4 receptor gene polymorphisms in Han Chinese subjects. *Neuroscience Letters*. **401**: 1–2.
- LICHTER, JB., BARR, CL., KENNEDY, JL., VAN TOL, HHM., KIDD, KK., LIVAK, KJ. (1993). A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Human Molecular Genetics*. **2**: 767–773.
- MAHER, BS., MARAZITA, ML., FERRELL, RE., VANYUKOV, MM. (2002). Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiat. Genet.* **12**: 207–215.
- MARTIN A. (2005). The hard work of growing up with ADHD. *Am J Psychiatry*. **162**: 1575–1577.
- MANUCK, SB., FLORY, JD., FERRELL, RE., MANN, JJ., MULDOON, MF. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res.* **95**: 9–23.
- MATTES, JA. (1980). The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Compr Psychiatry*. **21**: 358–369.
- MCGOUGH, J. (2005). Adult Manifestations Of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th Ed. 3198–3201 pp.
- MCGOUGH, JJ., MCCracken, JT. (2006). Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Moving beyond DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*. **163**: 1673–1675.
- MCGOUGH, J., MCCracken, J., SWANSON, J., RIDDLE, M., SCOTT, K., GREENHILL, L. (2006). Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **45**: 1314–1322.
- MINDER, B., SMAAL, EA., BRAND, EF. (1994). Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil.* **27**: 393–99.
- MORIYAMA, TS., CHO, AJM., VERIN, RE., FUENTES, J., POLANCZYK, GW. (2012). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In Rey JM (Editors), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- MORRISON, JR., STEWART, MA. (1973). The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*. **28**: 888–891.
- MOSTOFISKY, S., COOPER, K., KATES, W. (2003). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*. **52**: 785–794.
- MUGLIA, P., JAIN, U., KENNEDY, JL. (2002). A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*. **130**: 91–95.
- MURRAY, A., RYOO, H., GUREVICH, E., JOYCE, J. (1994). Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA*. **91**: 11271–11275.
- NAKATOME, M., HONDA, K., TUN, Z., KATO, Y., HARIHARA, S., OMOTO, K., MISAWA, S., GERELSAIKHAN, T., NYAMKHISHIG, S., DASHNYAM, B., BATSUURI, J., WAKASUGI, C. (1996). Genetic polymorphism of the 30 VNTR region of the human dopaminergic function gene DAT1 (human dopamine transporter gene) in the Mongolian population. *Hum Biol*. **68**: 509–515.
- NAKAO, T., RADUA, J., RUBIA, K., MATAIX-COLS, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. **168**: 11.
- NIGG, JT., CASEY, B. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychology*. **17**: 785–806.
- NYMAN, ES., LOUKOLA, A., VARILO, T., TAANILAD, A., HURTIG, T., MOILANEN, I. (2012). Sex-specific influence of DRD2 on ADHD-type temperament in a large population-based birth cohort. *Psychiatric Genetics*. **22**: 197–201.
- OAK, JN., OLDENHOF, J., VAN TOL, HH. (2000). The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol*. **405**: 303–327.
- OFFORD, DR., BOYLE, MH., CAMPBELL, D., CATLING, G., GEORING, P., LIN E. (1996). One year prevalence of psychiatric disorder in outpatients 15 to 64 years of age. *Can. J. Psychiatry*. **41**: 559–563.
- O'NEILL, MF., HERON-MAXWELL, CL., SHAW, G. (1995). 5-HT₂ receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine and Mk-801 but not D1 agonist CAPB. *Pharmacol Biochem Behav*. **63**: 237–243.

- ÖNER, Ö., ARSEV, AS. (2007). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Arsev AS., Taner YI., (Editörler). Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları'nda. İstanbul, Golden Print, sy. 397-421.
- ÖNCÜ, B., ŞENOL, S. (2002). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klinik Psikiyatri*. 5: 111-119.
- ÖNCÜ, B. (2008). Yetişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. (Editör) Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. İstanbul, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi: sy. 417-36.
- PAYTON, A., HOLMES, J., BARRETT, JH., HEVER, T., FITZPATRICK, H., TRUMPER, AL., HARRINGTON, R., MCGUFFINN, P. (2001). Examining for Association Between Candidate Gene Polymorphisms in the Dopamine Pathway and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Family-Based Study. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 105: 464-470.
- PAZVANTOĞLU, O., GÜNEŞ, S., KARABEKİROĞLU, K., YEĞİN, Z., ERENKUŞ, Z., AKBAŞ, S., SARISOY, G., KORKMAZ, IZ., BÖKE, Ö., BAĞCI, H., ŞAHİN, AR. (2013). The Relationship between the presence of ADHD and Certain Candidate Gene Polymorphisms in a Turkish Sample. *Gene*. 528: 320-327.
- PERLOV, E., PHILIPSEN, A., HESSLINGER, B., BUECHERT, M., AHRENDTS, J., FEIGE, B. (2007). Reduced cingulated glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 41: 934-941.
- PINEDA, DA., PALACIO, LG., PUERTA, IC., MERCHAN, V., ARANGO, CP., GALVIS, AY., GOMEZ, M., AGUIRRE, DC., LOPERA, F., ARCOS-BURGOS, M. (2007). Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 16: 337-346.
- POLANCZYK, G., DE LIMA, MS., HORTA, BL., BIEDERMAN, J., ROHDE, LA. (2007). The Worldwide Prevalence Of ADHD: A Systematic Review And Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*. 164: 942-948.
- POLANCZYK, G., JENSEN, PS. (2008). Epidemiologic considerations in inattention deficit hyperactivity disorder: A review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 17: 245-260.
- PURPER-OUAKIL, D., WOHL, M., MOUREN, M.C., VERPILLAT, P., ADES, J., GORWOOD, P. (2005). Metaanalysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Genet*. 15: 53-59.
- QIAN, Q., LIU, J., WANG, YF., YANG, L., GUAN, LL., FARAONE, SV. (2009). Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample. *Behavioral and Brain Functions*. 5: 8.
- QIAN, Q., WANG, Y., LI, J., YANG, L., WANG, B., ZHOU, R., GLATT, SJ. (2007). Evaluation of potential gene-gene interactions for attention deficit hyperactivity disorder in the Han Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 144: 200-206.
- QIAN, Q., WANG, Y., ZHOU, R., YANG, L., FARAONE, SV. (2004). 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*. 128: 84-89.
- QUIST, JF., BARR, CL., SCHACHAR, R., ROBERTS, W., MALONEM, TANNOCK, R. (2000). Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry*. 5:537-541.
- RASMUSSEN, P., GILLBERG, C. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: A controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of American Academy Child and Adolescent Psychiatry*. 39: 1424-1431
- RASMUSSEN, ER., NEUMAN, RJ., HEATH, AC., LEVY, F., HAY, DA., TODD, RD. (2002). Replication of the latent class structure of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes in a sample of Australian twins. *J Child Psychol Psychiatry*. 43: 1018-1028.
- RETZ, W., KLEIN, RG. (eds): (2010). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults. Key issues in mental health. Basel, Karger. 176:1-183.
- RETZ, W., ROSLER, M., SUPPRIAN, T., RETZ-JUNGINGER, P., THOME, J. (2003). Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm*. 110: 561-572.
- REUTER, M., KIRSCH, P., HENNIG, J. (2006). Inferring candidate genes for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *J Neural Transm*. 113: 929-938.
- RIBAS-FITO, N., TORRENT, M., CARRIZO, D., JU'LVÉZ, J., GRIMALT, JO., SUNYER, J. (2007). Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect*. 115: 447-450.

- ROHDE, LA., HALPERN, R. (2004). Recent advances on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal de Pediatria*. **80**: 61-70.
- ROMAN, T., SCHMITZ, M., POLANCZYK, GV., EIZIRIK, M., ROHDE, LA., HUTZ, MH. (2002). Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet*. **114**: 154-158.
- ROMMELSE, NNJ., ALTINK, ME., DESONNEVILLE, LMJ. (2007). Are motor inhibition and cognitive flexibility dead ends in ADHD? *J Abnorm Child Psychol*. **35**: 957-967.
- ROWE, DC., DEN OORD, EJ., STEVER, C., GIEDINGHAGEN, LN., GARD, JM., CLEVELAND, HH. (1999). The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. **4**: 580-586.
- RUBINSTEIN, M., PHILIPS, TJ., BUNZOW, JR., FALZONE, TL., DZIEWCZAPOLSKI, G., ZHANG, G. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and metamphetamine. *Cell*. **90**: 991-1001.
- RUTTER, M., SONUGA-BARKE, EJ. (2010). X. Conclusions: overview of findings from the era study, inferences, and research implications. *Monogr Soc Res Child Dev*. **75**: 212-229.
- SANO, A., KONDOH, K., KAKIMOTO, Y., KONDO, I. (1993). A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Human Genet*. **91**: 405-406.
- SAYAL, K., TAYLOR, E., BEECHAM, J., BYRNE, P. (2002). Pathways to care in children at risk of attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry*. **181**: 43-48.
- SAGVOLDEN, T., JOHANSEN, E. B., AASE, H., RUSSELL, VA. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive-impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*. **28**: 397-408.
- SAIFY, K., SAADAT, M. (2016). Susceptibility to methamphetamine dependence associated with high transcriptional activity alleles of VNTR polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase A (MAOA). *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. **17**: 111-114.
- SCHACHAR, R., TANNOCK, R. (2002). Syndromes Of Hyperactivity And Attention Deficit Child And Adolescent Psychiatry. In: Rutter M, Taylor E, (Editors). 4th Ed. Chapter 25. Blackwell Science Oxford, 399-418 pp.
- SERY, O., DRTILKOVA, I., THEINER, P., PITELOVA, R., STAIF, R., ZNOJIL, V., LOCHMAN, J., DİDDEN, W. (2006). Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuroendocrinology Letters*. **27**: 1-2.
- SERY, O., PACIT, I., DRTILKOVA, I., THEINER, P., KOPECOVA, M., ZVOLSKY, P., BALCAR, VJ. (2015). A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. *Behavioral and Brain Functions*. **11**: 21.
- SEVINC, E., ERDAL, ME., SENGUL, C., CAKALOZ, B., ERGUNDU, TG., HERKEN, H. (2010). Association of adult attention deficit hyperactivity disorder with dopamine transporter gene, dopamine D3 receptor, and dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. **20**:196-203.
- SHAFFER, R., LEVANT, B. (1998). The D3 dopamine receptor in cellular and organismal function. *Psychopharmacology*. **135**: 1-16.
- SHANG, CY., SHUR-FENGAU, S., LIU, CM., HWU, HG. (2011). Association between the dopamine transporter gene and the inattentive subtype of attention deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **35**: 421-428.
- SHAW, P., ECKSTRAND, K., SHARP, W., BLUMENTHAL, J., LERCH, J.P., GREENSTEIN, D. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci*. **104**: 19649-19654.
- SHAW, P., GORNICK, M., LERCH, J., ADDINGTON, A., SEAL, J., GREENSTEIN, D. (2007). Polymorphisms of the dopamine d4 receptor, clinical outcome and cortical structure in attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. **64**: 921-931.
- SHORTER, E. (2005). A Historical Dictionary of Psychiatry. 1st Ed. New York, Oxford University Press, 32-34 pp.
- SLOTKIN, TA., MACKILLOP, EA., RUDDER, CL., RYDE, IT., TATE, CA., SEIDLER, FJ. (2007). Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology*. **32**: 1082-1097.
- SMITH, KM., DALY, M., FISCHER, M., YIANNOUTSOS, CT., BAUER, L., BARKLEY, R. (2003). Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet*. **119**: 77- 85.

- SOKOLOFF, P., GIROS, B., MARTRES, M., BOUTHENET, M., SCHWARTZ, J. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. **347**: 146-151.
- SPETIE, L., ARNOLD, EL. (2007). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Lewis M, (Ed.) Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook, 4th Ed. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 430-454 pp.
- SPIVAK, B., VERED, Y., YORAN-HEGESH, R., AVERBUCH, E., MESTER, R., GRAF, E. (1999). Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*. **99**: 300-304.
- SPRICH, S., BIEDERMAN, J., CRAWFORD, MH., MUNCY, E., FARAONE, SV. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **39**: 1432-1437.
- SPSS for Windows Release version 18, SPSS Inc. Headquarters, 223 S. Wacker Drive, 11th floor, Chicago, Illinois 60606.
- STANLEY, A., CHAVDA, K., SUBRAMANIAN, A., PRABHU, SV., ASHAVID, TF. (2017). DRD4 and DAT1 VNTR Genotyping in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Ind J Clin Biochem*. **32**: 239-242.
- STALLER, J., FARAONE, SV. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. **20**: 107-123.
- STRANG-KARLSSON, S., RAIKKONEN, K., PESONEN, AK., KAJANTIE, E., PAAVONEN, EJ., LAHTI, J., HOVI, P., HEINONEN, K., JARVENPAA, AL., ERIKSSON, JG., ANDERSSON, S. (2008). Very low birthweight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry*. **165**: 1345-1353.
- STUBBE, DE. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. **9**: 469-479.
- SWANSON, JM., KINSBOURNE, M., NIGG, J., LANPHEAR, B., STEFANATOS, GA., VOLKOW, N., TAYLOR, E., CASEY, BJ., CASTELLANOS, FX., WADHWA, PD. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*. **17**: 39-59.
- ŞENOL, S., İŞERİ, E., KOÇKAR A. (2008). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. sy. 1-203.
- ŞENOL, S., SENER KÖROĞLU, E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tan s konan bozukluklar. Editor: Köroğlu E. DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (4. baskı). Ankara: Hekimler Yayını Birliği, 1994.
- ŞENOL, S. (2007). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Köroğlu E, Güleç C, (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara, HYB Basın Yayın. sy: 823-837.
- ŞİMŞEK, D. (2011). Denizli kent merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı. Uzmanlık Tezi. Denizli, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD.
- TABATABAEI, SM; AMIRI, S; FAGHFOURI, S; NOORAZAR, SG, ABDOLLAHIFAKHIM, S; FAKHARİ, A.(2017). DRD4 Gene Polymorphisms as a Risk Factor for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Iranian Population. *International Scholarly Research Notices*.5: Article ID 2494537.
- TAHIR, E., YAZGAN, Y., CIRAKOĞLU, B., OZBAY, F., WALDMAN, I., ASHERSON, PJ. (2000). Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*. **5**: 396-404.
- TALGE, NM., NEAL, C., GLOVER, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry*. **48**: 245-261.
- TANDER B., GUNES, S., BOKE, Ö., ALAYLI G., KARA N., BAGCI, H., CANTUR F. (2008). Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatology International*. **28**: 7685-7691.
- TANNOCK, R. (1998). Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry*. **39**: 65-99.
- TEO, SK., SAN, RH., WAGNER, VO., GUDI, R., STIRLING, DI., THOMAS, SD., KHETANI, VD. (2003). D-Methylphenidate is non-genotoxic in in vitro and in vivo assays. *Mutat Res*. **537**: 67-79.
- THAPAR, A., HOLMES, J., POULTON, K., HARREINGTON, R. (1999). Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry*. **174**: 105-111.

- TONG, J., MCKINLEY, LA., CUMMINS, TDR., JOHNSON, B., MATTHEWS, N., VANCE A. (2015). Identification and functional characterisation of a novel dopamine beta hydroxylase gene variant associated with attention deficit hyperactivity disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. **16**: 610-618.
- TUĞLU, C., ŞAHİN, ÖÖ. (2010). Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. **2**: 75-116.
- TÜRKBAY, T., SÖHMEN, T. (2000). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*. **4**: 57-63.
- VALERA, EM., FARAONE, SV., MURRAY, KE., SEIDMAN, LJ. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. **61**: 1361-1369.
- VANDENBERGH, DJ., PERSICO, AM., HAWKINS, AL., GRIYN, CA., LI, X., JABS, EW., UHL, GR. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*. **14**: 1104-1110.
- VANDENBERGH, DJ., PERSICO, AM., UHL, GR. (1992). A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides raciallydimorphic TaqI RFLPs. *Brain Res Mol Brain Res*. **15**: 161-166.
- VANNESS, SH., OWENS, MJ., KILTS, CD. (2005). The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Gene*. **6**: 55.
- VAN TOL, HH., BUNZOW, JR., GUAN, HC., SUNAHARA, RK., SEEMAN, P., NIZNIK, HB. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*. **350**: 610-614.
- VASCONCELOS, MM., WERNER, JJR., MALHEIROS, AF., LIMA, DF., SANTOS, IS., BARBOSA, JB. (2003). Attentiondeficit/hyperactivity disorder prevalence in an inner city elementary school. *Arq Neuropsiquiatr*. **61**: 67-73.
- VOLKOW, ND., DING, YS., FOWLER, JS., WANG, GJ., LOGAN, J., GATLEY, JS. (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry*. **52**: 456-463.
- VOLKOW, ND., SWANSON, JM. (2003). Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psych*. **160**: 1909-1918.
- VOLKOW, ND., WANG, GJ., FOWLER, JS. (1997). Effects of methylhenidate on regional brain glucose metabolism in humans, relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry*. **154**: 50-55.
- VOLKOW, ND., WANG, GJ., KOLLINS, SH., WIGAL, TL., NEWCORN, JH., TELANG, F. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. **302**: 1084-1091.
- VOLZ, TJ. (2008). Neuropharmacological mechanisms underlying the neuroprotective effects of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol*. **6**: 379-385.
- WALDMAN, ID., GIZER, IR. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin. Psychol. Rev*. **26**: 396-432.
- WALDMAN, ID., ROWE, DC., ABRAMOWITZ, A., KOZEL, ST., MOHR, JH., SHERMAN, SL. (1998). Association and linkage of dopamine transporter gene and attention- deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet*. **63**: 1767-1776.
- WASSERSTEIN, J. (2005). Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. *JCLP*. **61**: 535-547.
- WENDER, EH. (1986). The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *J Dev Behav Pediatr*. **7**: 35-42.
- WENDER, PH. (1995). Attention deficit hyperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Pres, 122-143.
- WEISS, M., HETCHMAN, LT., WEIS, G. (1999). ADHD in Adults. A Guide to Current Theory, Diagnosis and Treatment. 1.Baskı. Maryland, John Hopkins University Press.1-345 pp.
- WEISS, M., MURRAY, C. (2003). Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ*. **168**: 715-722.
- WIGG, K., ZAI, G., SCHACHAR, R., TANNOCK, R., ROBERTS, W., MALONE, M., KENNEDY, JL., BARR, CL. (2002). Attention Deficit Hyperactivity Disorder and the Gene for Dopamine Beta-Hydroxylase. *The American Journal of Psychiatry*. **159**: 1046-1048.
- WILENS, TE., BIEDERMAN, J., SPENCER, T. (2002). Attention deficit hyperactivity disorder across life span. *Ann Rev Med*. **53**: 113-131.
- WILLCUTT, EG. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/ hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. **9**: 490-499.

- WOHL, M., BONI, C., ASCH, M., CORTESE, S., OREJARENA, S., MOUREN, MC., GORWOOD, P. (2009). Lack of association of the dopamine transporter gene in a French ADHD sample. *Neuropsychiatr Genet.* **1**:1-377.
- WOLF, LE., WASSERSTEIN, J. (2001). Adult ADHD-concluding thoughts. *Ann NY Acad Sci.* **931**: 396-408.
- WOLRAICH, ML., HANNAH, JN., PINNOCK, TY., BAUMGAERTEL, A., BROWN, J. (1996). Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a country-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* **35**: 319-324.
- WOLRAICH, ML., LINDGREN, SD., STUMBO, PJ. (1994). Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med.* **3**: 301-307.
- WOOD, DR., REIMHERR, FW., WENDER, PH., JOHNSON, GE. (1976). Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry.* **33**: 1453-1460.
- WOODWARD, L., TAYLOR, E., DOWDNEY, L. (1998). The Parenting and Family Functioning of Children with Hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry.* **39**: 161-169.
- XU, X., BROOKES, K., CHEN, CK., HUANG, YS., WU, YY., ASHERSON, P. (2007). Association study between the monoamine oxidase A gene and attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese samples. *BMC Psychiatry.* **28**: 7-10.
- YANG, B., CHAN, RCK., JING, J., LI, T., SHAM, P., CHEN, YL. (2007). 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.* **144**: 541-550.
- YANG, L., JI, N., GUAN, LL., CHEN, Y., QIAN, QJ., WANG, YF. (2007). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in different age group. *Beijing Da Xue Xue Bao.* **39**: 229-232.
- YARGIÇ, İ., ÖZDEMİROĞLU, FA. (2008). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. Işık E, Taner E, Işık U. (Editörler). Güncel Klinik Psikiyatride. İstanbul, Golden Print, sy. 477- 493.
- ZANG, YF., HE, Y., ZHU, CZ., CAO, QJ., SUI, MQ., LIANG, M. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev.* **29**: 83-91.
- ZAPITELLI, U., PINTO, M., GRIZENKO, N. (2001). Pre-, peri- and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry.* **46**: 542-548.
- ZHOU, J. (2004). Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future.* **29**: 1235-1244.
- ZIMMER, L. (2009). Positron emission tomography neuroimaging for a better understanding of the biology of ADHD. *Neuropharmacology.* **57**: 601-607.
- ZOROGLU, SS., ERDAL, ME., ERDAL, N., OZEN, S., ALASEHIRLI, B., SIVASLI, E. (2003). No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/ hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology.* **47**: 17-20.

EK-1. DSM-IV-TR

Dikkatsizlik Semptomları	Hiperaktivite-Dürtüsellik Semptomları
Çoğu zaman ayrıntılara dikkat etmekte güçlük çeker veya okul ödevi, iş veya diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	Çoğu zaman hareket halindedir ya da sanki bir motor takılıymış gibi davranır.
Çoğu zaman verilen görevlerde veya oyun etkinliklerinde sıklıkla dikkati dağınıktır.	Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
Çoğu zaman yönergelere uyamaz ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini bitiremez (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değil).	Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturur ya da tırmanır (bu durum ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi gözükür.	Çoğu zaman çok konuşur.
Çoğu zaman, üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.	Sıklıkla elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
Çoğu zaman sürekli zihinsel çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.	Çoğu zaman sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır
Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.	Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.
Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınıktır.	Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.
Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unuttandır.	Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.

EK-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu**Adı ve Soyadı:****Tarih:****Yaşı:****Cinsiyet:** Kadın Erkek**Eğitim Süresi (yıl):****Yaşadığı Yer:** Köy/Kasaba Şehir**Çocukluk Çağı DEHB tanısı konulmuş mu?**

Evet

Hayır

Erişkin DEHB tanısı var mı?

Evet

Hayır

DSM-IV'e göre DEHB Alt Tipi?

Dikkat Eksikliği Baskın Tip

Hiperaktivite-Dürtüsellik Baskın Tip

Kombine Tip

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Hilal GÜZEL

Uyluğu: TC

Doğum Tarihi ve Yeri: 16.08.1987, Reşadiye

Medeni Durumu: Evli

Tel: 542 805 88 58

Email: hilalgzl@hotmail.com

Yazışma Adresi: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi AD

EĞİTİM

Lisans - Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü - 2009

Yüksek Lisans – Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD – 2013

Doktora – Afyokarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anatomi AD – 2019

İŞ DENEYİMLERİ

2011- Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD
Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

YDS: 68, 75

IELTS: 7 (YDS Eşdeğerliği 90)

Yüksek Lisans Tezi: Etmoid Çatı Konfigürasyonunda Yaşa Ve Cinsiyete Bağlı
Değişiklikler ile Asimetrisinin Değerlendirilmesi (2013)

ULUSAL VE ULUSLARARASI BİLDİRİLER

Songur A, **Guzel H**, Aycicek A, Gonul Y, Turamanlar O, Kacar E, Celik A, Tas H.. Etmoid Çatı Konfigürasyonunda Yaşa Ve Cinsiyete Bağlı Değişiklikler ile Asimetrisinin Değerlendirilmesi. 15. Ulusal Anatomi Kongresi, 2013. P-032.

Turamanlar O, Gönül Y, Kaçar E, **Güzel H**, Songur A. Mega Sisterna Magna İle Birlikte Parsiyel Boş Sella Sendromlu Bir Olgu. 15. Ulusal Anatomi Kongresi, 2013. P-114.

Gönül Y, Turamanlar O, Kaçar E, Gülsarı Y, **Güzel H**, Songur A. Mr Görüntülerinde Aqueductus Cerebri'nin Cinsiyet Ve Kafa Çapı İle İlişkisi. 15. Ulusal Anatomi Kongresi, 2013. P-116.

Horata E, Turamanlar O, Celep RB, Okur N, Acay M, **Güzel H**, Gönül Y. Investigation of relationship between the preoperative periappendicular CT values and appendicitis perforation in acute appendicitis. XXIV International Symposium on Morphological Sciences, 2nd-6th September, 2015. P-214.

Bilir A, Ertekin T, Turamanlar O, Erbay H, **Güzel H**. Perceptions of cadavers in physiotherapy students and approaches to use of cadavers for physiotherapy education. 18th National Anatomy Congress.2017. P-59.

Bilir A, Aslan E, Horata E, **Güzel H**, Atay E, Turamanlar O, Ertekin T. The effect of metoclopramide on neural tube development at 48 hours chick embryos. 19th National Anatomy Congress & 1st International Mediterranean Anatomy Congress, O-43.

YAYINLAR

Ulu S, Bucak A, Gonul Y, **Guzel H**, Tekin MS. Different navigation of the hypoglossal nerve in the same patient: in the light of the literature. J Craniofac Surg. 2013 Jul;24(4):e393-4. doi: 10.1097/SCS.0b013e31829035a3.

Songur A, **Guzel H**, Aycicek A, Gonul Y, Turamanlar O, Kacar E, Celik A, Tas H. Sex-Related Changes in the Configuration of the Ethmoid Roof and Evaluation of Asymmetry. EC Clinical And Experimental Anatomy. 1.2 (2018): 83-92.